UNIVERSITÉ AIX-MARSEILLE II – UNIVERSITÉ DE LA MÉDITERRANÉE

ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE

Doctorat de Pathologie humaine : Recherche clinique et Santé Publique

UMR 912 INSERM - IRD - SE4S

Observance thérapeutique des patients multitraités : Le cas de la toxicomanie

THÈSE

***Dirigée par* : SPIRE Bruno/CARRIERI Patrizia**

Soutenue publiquement le 7 janvier 2010 par

Perrine ROUX née le 15/11/1978

Membres du Jury de la Thèse :

Président : Pr Xavier THIRION, Faculté de Médecine, Aix-Marseille II
Rapporteurs : Dr Jean-Claude DESENCLOS, Institut de Veille Sanitaire
Pr Cécile GOUJARD, Hôpital Kremlin Bicêtre, Université Paris-Sud
Examinateurs : Dr Michèle BENHAIM, Université de Provence, Aix-Marseille I
Dr Alain MOREL, CSST Le Trait d'Union, Oppelia, Paris
Dr Bruno SPIRE, Inserm U912, Marseille (Directeur de thèse)

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS 4

INTRODUCTION 6

1. Observance : quelques concepts généraux 6

a. Etymologie 6

b. Observance et paternalisme 7

c. Observance et adhésion du patient 10

d. L'observance sous l'angle de l'action 11

e. Les premières études sur l'observance 12

2. L'observance aux antirétroviraux 14

a. Mesure de l'observance dans les études socio-comportementales : de la mesure objective à la mesure subjective 14

b. Déterminisme de l'observance aux antirétroviraux : du paradigme prédictif au concept basé sur l'expérience du patient 20

c. Les interventions mises en œuvre pour améliorer l'observance aux antirétroviraux 27

3. Observance thérapeutique, comorbidités et vulnérabilité : la dépendance aux opiacés et la coinfection VIH-VHC 32

a. Dépendance aux opiacés et VIH 32

b. La coinfection VIH et virus de l'hépatite C 38

SOURCE DES DONNÉES 44

1. La cohorte MANIF 2000 44

2. L'enquête VESPA 45

3. L'enquête Subazur 45

4. La cohorte ANRS CO13 – HEPAVIH 46

OUTILS MÉTHODOLOGIQUES 47

1. Les variables 47

2. Les modèles statistiques 47

3. Les stratégies utilisées pour la modélisation 48

PARTIE 1 : L'observance aux ARV : « ce que l'usage de drogues nous raconte » 49

ARTICLE 1 : « Le poids des comorbidités psychiatriques et de leur diagnostic chez les femmes infectées par le VIH : Impact de l'anxiété sur l'observance aux antirétroviraux (étude ANRS-EN12-VESPA) » 50

ARTICLE 2 : « L'impact de la méthadone ou de la buprénorphine et de la persistance de l'injection sur l'observance aux antirétroviraux : résultats de la cohorte MANIF 2000 » 54

PARTIE 2 : La rétention ou persistance en traitement, un indicateur supplémentaire de l'adéquation du modèle de prise en charge 61

ARTICLE 3 : « La rétention en traitement de substitution aux opiacés: un déterminant majeur du succès virologique à long terme chez les usagers de drogue infectés par le VIH et traités par ARV » 62

PARTIE 3 : Une nouvelle approche de l'observance aux TSO qui prend en compte la réduction des risques 69
ARTICLE 4 : « Buprénorphine en médecine de ville: facteurs de risque de l'injection du traitement et implications pour la clinique » 70
ARTICLE 5 : « Sniffing de buprénorphine en réponse à des soins inadéquats chez des patients substitués par la buprénorphine en médecine de ville : résultats de l'enquête Subazur dans le sud-est de la France »..... 77
DISCUSSION 80
Perspective 1 : Poursuivre les efforts déployés pour améliorer la prise en charge des personnes infectées par le VIH 81
Perspective 2 : Appliquer les enseignements issus de la recherche sur l'observance aux ARV pour mieux saisir les mécanismes de l'observance aux TSO 83
Perspective 3 : Intégrer la Réduction des Risques à la pratique clinique dans le contexte de la prise en charge des patients infectés par le virus de l'hépatite C 90
CONCLUSION 96
Le médicament : vecteur d'un savoir partagé entre soignant et soigné..... 96
La voix du monde qualitatif guide les pas de l'approche quantitative 97
La fin d'un modèle paternaliste et l'avènement de la réduction des risques..... 99
RÉFÉRENCES 104
REMERCIEMENTS 121
ACRONYMES..... 124
ANNEXES..... 125
ANNEXE 1 : Tirés à part des articles 126
ARTICLE 1..... 126
ARTICLE 2..... 129
ARTICLE 3..... 138
ARTICLE 4..... 147
POSTER 1 157
ARTICLE 5..... 159
ARTICLE 6 (vulgarisation)..... 165
ANNEXE 2 : Contributions scientifiques 170

AVANT-PROPOS

Mes premiers pas sur le terrain de l'observance thérapeutique datent des débuts de ma formation au doctorat de pharmacie. A l'époque, le rôle du pharmacien m'apparaissait déjà comme un maillon important de la chaîne du système de santé. Plus que le simple fait de dispenser un traitement à travers la lecture d'un diagnostic ou d'une prescription, il était de délivrer un peu de soi pour guérir l'autre. Peut être ai-je dès ma petite enfance saisi l'importance de ce lien tissé autour du médicament entre les « clients » (comme nous les appelions) et mes parents, alors pharmaciens dans une petite ville du sud de la France. Les souvenirs sont vagues mais les restes de l'atmosphère que dégageait cette officine à l'activité incessante me rappellent que j'y étais heureuse, peut être même assez fière. Il y avait dans chaque échange de part et d'autre du comptoir une histoire remplie de secrets, de gestes et d'effets qui attisait ma curiosité. Mais, comme la « cour des grands » n'est pas faite pour les enfants, cette curiosité a très vite été anéantie par les barrières que mes parents avaient posées en ce lieu qui incarnait à la fois l'autorité paternelle et le gagne-pain de la famille. A d'autres occasions, j'ai pu en contourner, des barrières, mais celles-ci imposaient le respect. Fascinant objet que le médicament qui, aux mains d'une personne avertie, véhicule tout un tas de significations. A trop le désirer cet objet manichéen, j'en ai été éloignée car il était un besoin que mon enfance avait certainement fabriqué. Mes insomnies répétées, soignées à quelques gouttes d'eau de fleur d'oranger dans un grand verre d'eau tiède, tentaient en vain de produire des maux que mes lendemains oubliaient aussitôt. Rapidement, j'ai compris que j'étais de ceux que la maladie épargnerait à moins de s'y frotter et plus tard je me suis rapprochée du médicament comme objet d'étude…. et objet de désir. Il y a dans les prémisses de ce parcours comme un enchainement logique dont je prends à peine conscience.

Premier et dernier lieu marquant de mon exercice officinal, la pharmacie de la place Pigalle a été pour moi une grande révélation pour l'avenir autant qu'une lumière faite sur tout ce passé qui restait pour moi encore mystérieux. J'ai compris derrière le comptoir de quoi était fait ce boulot que j'avais égaré dans mes rêves d'enfants et qu'au fil du temps j'avais vulgairement associé à celui d'épicier. J'ai joué l'épicière en deux lieux quasi-complémentaires, cette pharmacie de ville unique en son genre et la pharmacie d'un hôpital

environnant. J'avais alors pouvoir d'ubiquité, d'être à la fois dans cette usine à soins (et maladies) de l'Assistance Publique, à la fois dans cette boutique où tout un chacun y avait sa place le temps d'un échange. Le matin, j'étais la pharmacienne en blouse blanche des déshérités, beaucoup de migrants atteints du VIH n'ayant que ce lieu pour parler de leurs angoisses, pour survivre à la maladie. Le soir, pharmacienne en civil, j'étais l'oreille attentive à tous les autres ou aux mêmes qui de l'hôpital venaient jusqu'à moi, parvenant à franchir la limite de ce lieu public pour plonger dans cet espace de toutes les stigmatisations et de tous les stigmatisés, travestis, drogués, vieux, tristes, gays, malades imaginaires, … Aujourd'hui, de tout ce que j'ai vu et fait, je voulais rendre un témoignage, laisser une trace plus prégnante. Comment rendre visibles des phénomènes anecdotiques qui pourtant vous semblent se généraliser et envahir l'espace ? Il faut pour cela monter sur un observatoire, les recueillir un à un et les analyser. C'est pourquoi j'ai choisi l'épidémiologie pour vous en parler et l'observance aux « drogues » comme thème de mon récit.

INTRODUCTION

1. Observance : quelques concepts généraux

a. Etymologie

La question préliminaire qui vient à l'esprit dans une recherche sur l'observance concerne avant tout la définition même de ce phénomène. Qu'est-ce que l'observance ?
Le mot « observance » a été initialement utilisé dans le contexte de la pratique dogmatique d'un courant, aussi bien religieux que philosophique, se traduisant par l'action d'observer, de pratiquer une règle, de s'y conformer. On dit un cartésien, un platonicien, un hégélien d'étroite observance, celui qui ne se contente pas de prendre les grands principes, mais accepte dans tous ses détails le système du maître[1]. Il y a dans cette observance au « sens figuré », l'idée que cette action peut exiger de « suivre la règle » plutôt que seulement de s'y conformer.

Dans son acception la plus connue, l'observance thérapeutique désigne la capacité d'une personne à prendre un traitement avec l'assiduité et la régularité prescrites par le médecin. L'appropriation du terme « observance » par la santé publique n'étonne pas tant la relation thérapeutique sur laquelle notre médecine contemporaine s'appuie, aujourd'hui encore, laisse entrevoir une forme de paternalisme, de relation quasi dogmatique allant du médecin vers le patient. Le médecin détient le savoir médical et le patient doit s'y soumettre. Pourtant, tel que le décrit Canguilhem dans son ouvrage sur « le normal et le pathologique », l'intention du médecin déjà au XIX^{ème} siècle n'était pas de vider son patient de sa subjectivité car son ressenti de la maladie conditionne l'existence même de la pratique de la médecine. Ce n'est pas en premier lieu la méthode objective issue du savoir médical qui fait qualifier de pathologique un phénomène biologique mais bien la relation à l'individu malade[2]. Pourtant, la relation médecin-patient a traditionnellement suivi ce modèle paternaliste dans lequel le

[1] d'après l'ouvrage d'Emile Littré (1863-1877)
[2] Canguilhem G. *Le normal et le pathologique,* 1966, PUF. pp.156

médecin détient le savoir et la légitimité de la prise de décision. Ainsi, le patient doit acquiescer au modèle thérapeutique proposé par son médecin et le médicament apparaît comme un outil de domination du médecin sur son patient, outil qui pourtant n'a fait ses preuves que dans un « groupe statistique » de malades[3]. Or, la relation du patient à son traitement ou observance thérapeutique est difficile à prévoir à l'échelle individuelle.

b. Observance et paternalisme

Bien que nos pays occidentaux, au regard des maladies chroniques, semblent se hisser vers un nouveau paradigme dans la relation médecin-patient basé sur le modèle délibératif, il est encore loin de prévaloir dans la pratique clinique. Sous la pression des associations de malades et plus particulièrement de la société civile autour du VIH, la Loi du 4 mars 2002 dite « loi Kouchner » sur la démocratie sanitaire[4] voit le jour. Elle consacre deux principes étroitement liés l'un à l'autre : le consentement libre et éclairé du patient aux actes et traitements qui lui sont proposés, et son corollaire, le droit du patient d'être informé sur son état de santé (article L.1110-2 du Code de la Santé Publique). Ainsi, elle promeut des principes forts et fondamentaux du respect de l'individu tels que le droit à l'information des usagers du système de santé, l'expression de leur volonté, le droit à la vie privée et au secret médical ainsi que le refus de toute discrimination. Alors qu'il est stipulé également que « le pouvoir de codécision s'arrête à la liberté thérapeutique du médecin » et que ce dernier « ne peut soumettre un malade contre sa volonté éclairée et librement exprimée à un traitement », aujourd'hui encore, la notion de liberté du patient, et notamment lorsqu'il doit suivre un traitement prescrit par son médecin, reste un sujet fragile dans ce colloque singulier.

En règle générale, une majorité de patients parvient à respecter la prise des traitements parce qu'en dépend directement l'évolution de leur pathologie pour laquelle ils sont soignés. Pourtant, une frange non négligeable d'individus, parfois sous-estimée d'ailleurs, apparaît

[3] Stengers I. Sciences et pouvoirs : la démocratie face à la technoscience, 2002, Paris-La Découverte. p.101
[4] Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, Code de la Santé Publique.

réticente à suivre les indications de leur praticien. Digression aux yeux du médecin, ces signes de non-observance aux traitements peuvent refléter l'existence de divergences quant aux objectifs de la relation thérapeutique. Ainsi, bien que le sujet de l'observance thérapeutique ait été largement étudié et nous ait permis d'acquérir dans ce domaine un savoir nouveau, il mérite encore toute notre attention. Une question se pose quant à l'existence d'une opposition entre observance thérapeutique et liberté du patient recevant un traitement pour une maladie chronique.

Jusqu'à très récemment en France, la relation médecin-patient était fondée sur le principe de bienfaisance par lequel « le patient s'en remet à la décision du médecin pour son bien à lui, malade qui ne sait pas »[5]. La réponse à la question précédente semblait pencher pour la confirmation d'une opposition entre observance et liberté du patient. L'observance thérapeutique sous-entend que le patient adapte son quotidien à la gestion de ses traitements, qu'il acquiesce impérativement aux recommandations rédigées par son prescripteur parce qu'entre les lignes il n'y a pas d'espace pour les autres comportements, en tout cas pas aux oreilles du médecin. Pourtant, tel que le décrit très justement B.Baertschi[6], « la maladie n'est pas le seul mal, ni la santé le seul bien, et parmi les biens que poursuit un individu, il y en a beaucoup d'autres ». Ainsi, dans l'espace privé de l'individu au sein duquel il doit intégrer la prise de ses médicaments, coexistent des pratiques, parfois liées à sa conception de la vie heureuse ou à son histoire personnelle qui la sous-tend, pouvant interférer avec l'observance thérapeutique. Le patient se voit généralement contraint de taire ces interférences devant son médecin qui lui impose sa propre échelle de valeurs.

C'est ce paternalisme moraliste qui conditionne depuis longtemps la relation médecin-patient et fait écho aujourd'hui au paternalisme juridique[7] de notre système pénal[8]. Pourtant, tel que le développe Alain Ehrenberg dans « L'individu incertain », la société d'aujourd'hui nous somme d'être responsables de nous-mêmes à un point jamais atteint

---

[5] Th. du Puy-Montbrun. Paternalisme, autonomie et respect de la personne : un dilemme ? Le courrier de colo-proctologie (II) - n°1- mars 2001.

[6] B.Baertschi. La valeur de la vie humaine et l'intégrité de la personne. Paris, PUF, coll. « philosophie morale », 1995.

[7] Terme défini par Nicolas Carrier comme un principe juridique qui veut limiter le tort que pourrait se causer la personne dont la conduite fait l'objet de prohibition. Ainsi la limitation de la liberté de la personne lui est profitable.

[8] Carrier, N. La politique de la stupéfaction. Le Sens Social, PUR, Rennes, 2008: 26-31.

dans l'histoire humaine[9]. Quand les normes du public viennent envahir la sphère du privé, rappelant à l'individu que sa liberté s'arrête là, à l'abri du regard des autres et tout particulièrement de son médecin, le patient n'ose plus parler à son médecin de ses conduites à risque. Dans ce modèle paternaliste largement décrit par Louis Portes[10], le patient ne suivant pas les recommandations du médecin, endosse la responsabilité de l'échec de la relation thérapeutique[11].

Ainsi, à vouloir protéger l'autre au nom d'une position bienveillante, le rôle du médecin « primum non nocere » en est éloigné. Aujourd'hui, le mouvement que nous tentons d'insuffler pour retrouver ces valeurs médicales consiste à substituer le paternalisme caractérisant la pratique médicale à une vision plus adaptée à la liberté du patient basée sur un mode délibératif.

On sait que l'observance des patients atteints de maladies aiguës, nécessitant des traitements de courte durée, est plus élevée que celle des patients atteints d'affections chroniques (Haynes, Ackloo et al. 2008; Jackevicius, Li et al. 2008). Bien qu'étant un des facteurs les plus importants dans l'efficacité des traitements des maladies chroniques nécessaire à un bénéfice clinique évident, des problèmes d'observance apparaissent très fréquemment lors du suivi de patients atteints de maladies chroniques (Dunbar-Jacob, Erlen et al. 2000). L'apparition de techniques et de méthodes nouvelles pour dépister et traiter les maladies, ainsi que la décrit Ivan Illich dans son essai « Némésis médicale » sous la forme d'une « subordination de la recherche concernant la santé publique à une idéologie thérapeutique triomphante »[12], s'est accompagnée de la découverte de pathologies complexes dont la chronicisation nous contraint à reconsidérer en permanence cet aspect de la prise en charge, l'observance thérapeutique. Etant donné que l'acceptation sociale du

[9] Ehrenberg, A. L'individu incertain. Paris, Pluriel, 1995.

[10] Louis Portes a été le premier président du Conseil de l'Ordre des médecins en 1943. Il a été reconduit dans ses fonctions après la Libération et reste, à ce titre, une personnalité très importante du monde médical incarnant tout à la fois la continuité de la tradition médicale et la rupture avec Vichy.

[11] L. Portes, « Du consentement du malade à l'acte médical », communication à l'Académie des sciences morales et politiques, 30 janvier 1950, repris dans le recueil, À la recherche d'une éthique médicale, Paris, Masson & PUF, 1954, p. 158.

[12] I.Illich. Némésis médicale. L'expropriation de la santé. Seuil, ed techno-critique, 1975. P.19.

diagnostic « objectif » est devenue pathogène au sens subjectif du terme[13], les patients doivent en plus de la prise des médicaments supporter le vécu de leur maladie.

c. Observance et adhésion du patient

Ainsi, le domaine de l'observance thérapeutique s'étend bien au-delà de la responsabilité du patient à respecter la prescription de son médecin puisque la capacité du patient va dépendre d'un ensemble de facteurs dépendants ou non de lui, allant de la disponibilité du traitement jusqu'à la propre volonté du patient à se soigner. Cette dernière dimension est une des conditions à une bonne observance, elle est connue sous le terme d'« adhésion » au traitement. Selon les mots de Voltaire dans le « Dictionnaire Philosophique », *les religions ont toujours roulé sur deux pivots, observance et croyance ; l'observance tient en grande partie au climat ; la croyance n'en dépend point*. Si l'on compare la religion à la médecine, on retrouve certaines similitudes et le « climat » que Voltaire décrit comme l'un des facteurs principaux de l'observance peut être assimilé à l'environnement du patient. Et nous montrerons par la suite que le postulat précédent est vrai pour l'observance thérapeutique. Dans ce cas, la croyance trouve son équivalent dans l'adhésion aux soins.

L'adhésion fait partie de l'ensemble des conditions qui permettent l'observance en reposant sur la participation du patient (Assal and Dayer-Metroz 2002). Elle regroupe plusieurs dimensions telles que l'acceptation du patient à prendre son traitement, sa motivation à le démarrer mais n'a pas les mêmes facteurs de risque que l'observance au traitement. Par exemple, une étude menée sur un groupe de détenus traités pour le VIH montre que l'acceptation du traitement antirétroviral est associée à la confiance envers le médecin ainsi qu'envers les traitements alors que l'observance est influencée par les effets secondaires et les conditions sociales (Altice, Mostashari et al. 2001). Une récente analyse confirme en effet cette distinction entre la motivation du patient et son niveau d'observance aux traitements prescrits (Sodergard, Hofer et al. 2007). Ainsi, d'autres facteurs viennent influencer la capacité du patient à respecter la prescription du médecin.

[13] I.Illich. Un facteur pathogène prédominant: l'obsession de la santé parfaite. *Le Monde Diplomatique,* 1999: 28.

Selon G.Reach, la non-observance est l'absence de concordance entre la conduite d'un individu (en termes de prise médicamenteuse, suivi de régime ou changement de style de vie) et les prescriptions ou recommandations médicales. Elle peut concerner l'ensemble du traitement ou être focalisée sur un de ses aspects ; elle peut être intentionnelle ou non, voire objectivement justifiée (Reach 2005).

L'approche comportementale de l'observance semble ranger les individus dans des cases selon leur capacité à être observant ou non. Comme si le phénomène de non-observance s'inscrivait dans la durée pour tout un chacun et qu'il était associé à un profil particulier de patients. Nous l'aborderons sous la forme d'actions, avec l'œil du phénoménologue qui s'affranchit de tout jugement sur l'action qu'il observe.

d. L'observance sous l'angle de l'action

L'observance thérapeutique est un concept qui ne peut se concevoir en dehors de tout le cheminement qui amène le patient à prendre son traitement comme indiqué. C'est la raison pour laquelle il est important d'aborder l'observance sous l'angle de l'action, et non du comportement, comme l'explique Georges Reach dans son dernier ouvrage sur la rationalité morale de l'observance[14]. Ceci a pour principal intérêt d'explorer plus finement la dynamique de l'observance du patient. Tout d'abord, cette approche permet de l'expliquer par un ensemble de facteurs dont l'action d'être observant en est la résultante. Ensuite, en découpant la dynamique du patient vis-à-vis des traitements en de multiples actions plus ou moins répétées, est rendue possible une véritable analyse de tous les phénomènes qui caractérisent le concept d'observance[15]. Ainsi, lorsque l'on s'adonne à l'analyse des actions, on tente d'en décrire avant tout les mécanismes, causes et conséquences, pour ensuite les comprendre et les rectifier.

C'est un peu ce sur quoi se fonde le concept anglo-saxon de l' « empowerment ». La traduction littérale en français existe sous le terme de « renforcement des capacités des personnes » et peut être également assimilée à l'autonomisation, la responsabilisation ou la

[14] G.Reach. Pourquoi se soigne-t-on ? Enquête sur la rationalité morale de l'observance. Paris, BDL éditions, 2007.

[15] Ibid. p.73.

gouvernance de soi. Ces traductions ne rendent pas compte en totalité de ce que représente ce concept, qui intègre également les notions d'autonomie, d'autorité et de pouvoir. Il s'agit d'un nouveau mode de gestion des individus dans différents contextes consistant en une explicitation des motivations personnelles des individus et reposant sur la prise en charge de l'individu par lui-même en intégrant des notions telles que la motivation, la prise de décision, la satisfaction de la personne. Ainsi, aujourd'hui appliqué à la relation thérapeutique (Anderson 2007), ce concept viendrait rendre au patient un peu d'autonomie face à la prise de ses traitements sans pour autant s'affranchir de l'intervention du médecin, meilleur interlocuteur pour valider ses choix.

e. Les premières études sur l'observance

Les premières études sur l'observance ont été impulsées par la difficulté de prendre en charge des patients atteints de pathologies chroniques nécessitant des traitements au long cours (Haynes, McKibbon et al. 1996). Le diabète en est un bon exemple à plusieurs égards et les premières études sur l'observance remontent au début des années 80 (Glasgow, Wilson et al. 1985; McCaul, Glasgow et al. 1987). Le diabète est avant tout la cible de combinaisons thérapeutiques parfois complexes (Cramer 2004) qui requiert de la part du malade une prise régulière associée à une surveillance étroite de paramètres biochimiques tels que la glycémie. Parallèlement à la nécessité de suivre son traitement comme indiqué par le médecin, la personne est astreinte à un régime alimentaire particulier (Lau, Toft et al. 2009) dont les changements doivent faire écho à la prise du traitement.

L'épidémie de VIH et sa dramatique explosion a donné une impulsion supplémentaire à la recherche sur l'observance thérapeutique (Friedland 2006). En effet, la découverte d'une séropositivité au VIH et la mise sous antirétroviraux (ARV) ont des conséquences majeures psychologiques, médicales mais aussi sociales et économiques. De plus, l'observance est rapidement apparue comme une condition majeure d'efficacité thérapeutique, conditionnant le pronostic vital des patients ainsi que celui de la collectivité par la survenue de souches résistantes aux ARV. Ainsi, dans le contexte de la prise en charge des personnes

infectées par le VIH, les cliniciens et chercheurs se sont intéressés à la mesure de l'observance à travers l'évaluation de la prise des comprimés par le patient.

Dans le cas des maladies cardiovasculaires, telles que l'hypertension ou l'hypercholestérolémie, les études concernant l'observance aux recommandations du médecin ont porté initialement, et ceci à partir du début des années 90, sur les exercices physiques préconisés pour améliorer les marqueurs biologiques des troubles cardiovasculaires et limiter ainsi les risques de complications à long-terme (Marti, Suter et al. 1990; King, Haskell et al. 1991; Jakicic, Wing et al. 1995; Carlson, Johnson et al. 2000). L'intérêt pour l'observance aux traitements n'est arrivé que plus tardivement (Shalansky and Levy 2002) et les essais cliniques aujourd'hui intègrent de plus en plus l'évaluation de cette composante de la prise en charge (Hamilton 2003). Dans ce cas particulier de médicaments, l'observance peut être compromise par une sur-utilisation ou une sous-utilisation des médicaments prescrits (Thorpe, Bryson et al. 2009). Tout récemment, l'arrivée des médicaments génériques, ayant comme caractéristique principale d'être moins coûteux que le médicament d'origine, a contraint les pouvoirs publics à s'interroger sur l'efficacité de ces copies, dans des conditions réelles d'utilisation. Cette évaluation consiste en différentes analyses dont celle de l'observance des patients traités pour vérifier l'utilisation rationnelle de ces médicaments et confirmer le coût-efficacité de ces traitements. Un essai clinique randomisé s'est attaché à étudier le coût-efficacité de l'utilisation de génériques dans le traitement de troubles cardio-vasculaires, hypertension et hyperlipidémie (Shrank, Choudhry et al. 2009). La mesure de l'observance dans ce type d'étude est cruciale puisqu'elle conditionne l'efficacité même de la prise en charge des personnes atteintes de ces troubles cardio-vasculaires qui entrent dans la catégorie des maladies chroniques et dont l'impact à long-terme peut être délétère sur la santé. Les premières études menées sur les antirétroviraux ont très certainement accéléré l'intérêt des chercheurs en général pour l'observance aux traitements au long cours. Le chemin parcouru par ceux qui ont tenté de comprendre et de mesurer l'observance aux antirétroviraux est un exemple pour d'autres pathologies car ils ont su intégrer dans la rationalité de la recherche expérimentale la parole des patients leur permettant d'exprimer leur ressenti vis-à-vis des soins et notamment des

traitements reçus[16]. La recherche sur le sida a par la suite donné une impulsion à d'autres disciplines en démontrant l'importance d'introduire l'expertise d'une part des sciences sociales et d'autre part des patients eux-mêmes afin de mieux comprendre les problèmes rencontrés par les patients avec la prise des médicaments prescrits.

Aujourd'hui, la mesure de l'observance est reconnue comme une étape incontournable de la clinique ainsi que de la recherche biomédicale dans la prise en charge de nombreuses pathologies (Berg and Arnsten 2006). Le choix de la méthode utilisée pour évaluer l'observance va dépendre de nombreux paramètres mais surtout de la pathologie étudiée, du traitement médical associé ainsi que de la population concernée. Il peut s'agir de l'observance à des consultations médicales, à un traitement médicamenteux, à un régime alimentaire ou encore à des conditions d'hygiène à respecter.

Dans le cas du VIH, l'observance qui nous intéresse est celle qui correspond à la mesure de la prise des antirétroviraux. Nous allons voir en quoi l'étude de l'observance des personnes vivant avec le VIH a dépassé celles des pathologies décrites précédemment du fait des particularités extra-médicales de l'infection.

2. L'observance aux antirétroviraux

a. Mesure de l'observance dans les études socio-comportementales : de la mesure objective à la mesure subjective

La littérature nous donne de nombreuses méthodes de mesure de l'observance (Miller and Hays 2000) mais il n'existe jusqu'à aujourd'hui pas de méthode de référence (DiMatteo and Haskard 2006). Parmi les méthodes de mesure quantitatives directes, on trouve :

[16] Stengers, I. Sciences et pouvoirs: La démocratie face à la technoscience. Paris, La Découverte, Essais, 2002: p.105.

- Le dosage plasmatique du médicament

Cette méthode consiste à prélever un échantillon de sang et à mesurer la concentration plasmatique des antirétroviraux présents pour ceux dont la concentration plasmatique est bien corrélée avec la concentration active sur la charge virale (Quiros-Roldan, Torti et al. 2007). L'inconvénient de cette méthode est qu'elle ne peut s'appliquer qu'à la prise récente des médicaments. Cette technique est en réalité utilisée uniquement pour valider les instruments de mesures subjectifs. De plus, le dosage de la classe des ARV classiquement dosés, en particulier les inhibiteurs de protéase, a montré une grande variabilité interindividuelle mais aussi intra-individuelle des paramètres pharmacocinétiques (Goujard, Legrand et al. 2005).

- La méthode de la DOT ou « directly observed therapy »

Elle est réalisée au moment de la supervision de la prise du médicament chez le pharmacien ou par l'intervention d'une personne formée à cet effet. Cette méthode a été initialement promue dans le contexte de l'épidémie de tuberculose et s'est avérée être relativement efficace (Smith and Moore 1995). Elle est en fait un moyen de contrôle direct de la prise des médicaments en temps réel, considérée également comme une intervention pour améliorer l'observance du patient. Avec l'explosion de l'épidémie de VIH, de nombreux chercheurs et cliniciens ont tenté de transférer cette approche dans le contexte de la prise des ARV (Mitty, Stone et al. 2002). Mais, des études ont tenté de remettre en question cette technique aussi bien dans le cas de la tuberculose (Volmink and Garner 2000) que du VIH (Liechty and Bangsberg 2003).

Ces méthodes objectives restent assez difficiles à mettre en œuvre, pour des raisons de coût, de logistique et surtout de contraintes pour le patient (Berg and Arnsten 2006). De plus, elles présentent certains biais tels que l'impossibilité d'avoir une information sur les prises avant les 24h précédant la prise de sang ou la prise supervisée (Cramer, Scheyer et al. 1990).

D’autres méthodes correspondent à des mesures quantitatives indirectes et qualitatives. Parmi les mesures quantitatives indirectes, il existe :

- Le comptage des comprimés retournés par le patient

Cette méthode a été essayée dans différents contextes avant même l’arrivée des ARV mais présente de nombreux biais car les comprimés retournés ne reflètent pas forcément l’inverse des comprimés pris (Rudd, Byyny et al. 1989; Berg and Arnsten 2006). Elle pose des problèmes de surestimation et peut être mal perçue par le patient (Ingersoll and Heckman 2005).

- La déclaration faite par le médecin

De même, le médecin lui-même n’est pas en mesure de juger de la capacité de son patient à respecter la prescription et ceci peut conduire à des conséquences néfastes pour le patient, le retrait du traitement ou la détérioration de la relation médecin-patient (Murri, Antinori et al. 2002).

- Le décompte des prescriptions enregistrées dans les fichiers informatiques.

Il peut se faire à travers le comptage des prescriptions délivrées par le pharmacien et enregistrées dans les fichiers informatiques soit du pharmacien soit de l’organisme-payeur qui centralise toutes les données sur les prescriptions pour chaque patient (Delgado, Heath et al. 2003; Inciardi and Leeds 2005). Cette mesure de l’observance a l’avantage de se faire à distance du patient, et ne fait appel à aucun moment à son intervention. Bien que cette méthode de mesure facile et peu coûteuse apparaisse significativement associée aux résultats virologiques dans le cas de l’observance aux ARV (Grossberg, Zhang et al. 2004), elle reflète en réalité la persistance du patient avec son traitement ou sa capacité à rester en traitement telle que l’a décrite Steiner (Steiner and Prochazka 1997). Elle n’est pas le reflet de la manière dont le patient prend son traitement. Dans le cas de la prise en charge des usagers de drogue par traitement de substitution aux opiacés (TSO), ce phénomène qui se

mesure en unités de temps (jours, mois ou années) est appelé la rétention (Strain, Stitzer et al. 1994; Strain, Bigelow et al. 1999). Dans le cas du VIH, cette capacité du patient à rester en traitement a été décrite par les interruptions thérapeutiques que l'on exclue aujourd'hui de la définition de non-observance (Li, Margolick et al. 2005). Une interruption thérapeutique structurée correspond à un arrêt de traitement supervisé par le médecin pendant une période de plus de deux mois ou trois (Taffe, Rickenbach et al. 2002; d'arminio Monforte, Cozzi-Lepri et al. 2005). Aujourd'hui, suite à la publication des résultats de deux études en 2006, SMART et TRIVACAN (Danel, Moh et al. 2006; El-Sadr, Lundgren et al. 2006), les recommandations officielles présentent toute interruption de traitement ARV comme une contre-indication. Dans la mesure de l'observance, toute interruption de traitement est considérée comme un arrêt de traitement et non comme un phénomène de non observance. En revanche, cet arrêt de traitement doit être pris en compte dans la mesure de la persistance en traitement. Et il faut la différencier des interruptions structurées et supervisées par le médecin qui bien que déconseiller dans les recommandations officielles, reviennent dans le champ de la polémique sur leur bénéfice/risque pour le patient (Maggiolo, Airoldi et al. 2009). Dans ce cas précis d'interruption thérapeutique, le patient ne sort pas du suivi mais se soumet à une stratégie thérapeutique en accord avec son médecin. Ainsi, il semble important de ne pas faire l'amalgame entre la rétention en traitement, interruption et observance thérapeutique.

- Les piluliers électroniques

Ils sont connus sous le nom de MEMS[17] et font partie des mesures quantitatives indirectes. Ils consistent à enregistrer de façon électronique à l'aide d'un pilulier automatique toutes les entrées et les sorties ou prises des médicaments. Bien que supérieurs aux autres méthodes de mesure de l'observance aux ARV (Arnsten, Demas et al. 2001), ils présentent de nombreuses contraintes pour les patients et surtout apparaissent comme une stratégie incompatible avec la gestion des traitements des patients multitraités (Wendel, Mohler et al. 2001).

[17] MEMS= Medication Event Monitoring Systems

Finalement, dans de nombreuses maladies chroniques, la méthode reconnue comme la plus efficace en termes de validité et de fiabilité est l'auto-déclaration des patients à travers des questionnaires sur la prise des médicaments au cours d'une période passée déterminée en fonction du contexte (Jerant, DiMatteo et al. 2008). Plus exactement, après plus d'une décennie de validation (Kastrissios, Suarez et al. 1998), la méthode actuelle la plus communément utilisée dans les essais cliniques et dans les études de cohorte se base sur l'auto-déclaration des patients à travers des auto-questionnaires administrés au patient par des soignants ou des personnes présentes dans les structures de soins (Knobel, Alonso et al. 2002; Reynolds, Sun et al. 2007). L'outil d'évaluation de l'observance aux ARV se compose de plusieurs questions concernant la prise des ARV par le patient et consiste à donner un niveau d'observance en termes de pourcentage de comprimés pris par rapport à ceux prescrits (Chesney, Ickovics et al. 2000). Afin de valider cet instrument, une comparaison a été réalisée entre le niveau d'observance donné par l'auto-questionnaire et la concentration plasmatique en ARV et a montré une bonne corrélation entre les deux mesures (Duran, Solas et al. 2001; Duran, Peytavin et al. 2003). De même, dans une revue de la littérature sur la validité de l'auto-déclaration, il est montré clairement que le niveau d'observance et la réponse virologique sont très corrélés que cette méthode d'évaluation de l'observance est cohérente (Nieuwkerk and Oort 2005).

Il n'y pas de consensus réel sur le niveau d'observance requis pour être considéré comme « observant ». L'essentiel est de pouvoir identifier le seuil d'observance en deçà duquel l'efficacité des traitements peut être compromise. En fonction de la pathologie étudiée, le niveau d'observance requis peut être différent. Dans le cas du VIH, la littérature nous donne différents seuils de pourcentage de comprimés pris. Certaines études utilisent un seuil à 80% au dessus duquel le patient est considéré comme « observant » (Granger, Swedberg et al. 2005), d'autres le fixent à 95% (Paterson, Swindells et al. 2000; Osterberg and Blaschke 2005). Plus rarement, le niveau d'observance requis pour être classé dans le groupe «observant » peut atteindre 100% (Kleeberger, Buechner et al. 2004; Lazo, Gange et al. 2007). La mesure de l'observance par l'intermédiaire des auto-questionnaires est soumise à deux limites majeures, le biais de désirabilité (Osterberg and Blaschke 2005) et le biais de mémorisation (Wolf, Bennett et al. 2005), qui mènent à une surestimation du niveau

d'observance. Ainsi, pour minimiser ce risque de surestimation, il est préférable d'utiliser des seuils d'observance élevés, tels que 95% ou 100%, car une observance à 100% n'est pas le reflet de la perfection en termes de prise des médicaments. De plus, une question sur la prise des ARV au cours des 4 derniers jours permet de couvrir une période dont le patient est capable de se souvenir. Au-delà de 3 ou 4 jours, le patient tend à oublier les comprimés qu'il n'a pas pris comme indiqué par le médecin.

Ainsi, le seuil en dessous duquel le patient est dit « non-observant » pourrait sembler exigent au vu des difficultés de prendre un tel traitement quotidiennement et de manière illimitée dans le temps. Mais il cache en réalité une certaine élasticité dans la prise des traitements qui peut être lié à la sous-déclaration de tous les événements de non-observance par le patient.

Bien que pour augmenter la fiabilité et l'efficacité de la mesure de l'observance il est préférable de coupler plusieurs méthodes (Liu, Golin et al. 2001), la méthode que nous avons utilisée dans notre laboratoire de recherche pour mesurer l'observance aux ARV dans les études de cohorte ou les essais cliniques se base uniquement sur l'auto-déclaration du patient. En revanche, elle a été validée par le dosage plasmatique des médicaments ainsi que le succès virologique (Duran, Solas et al. 2001; Duran, Peytavin et al. 2003). Après une compilation des données issues des différentes études menées dans notre laboratoire, la proportion de patients « observants » aux ARV dans différentes sous-populations et différents contextes oscille entre 60% (Carrieri, Chesney et al. 2003; Carrieri, Raffi et al. 2003; Carrieri, Leport et al. 2006) et plus de 75% (Moatti, Carrieri et al. 2000; Bouhnik, Chesney et al. 2002). Ces résultats concordent avec les proportions trouvées par d'autres équipes dans le contexte de pathologies chroniques et de prise de traitements au long cours, variant de 43 à 78% (Osterberg and Blaschke 2005).

Tout comme la variabilité des méthodes de mesure de l'observance, les approches utilisées pour comprendre les déterminants de l'observance font l'objet d'une grande hétérogénéité (Fisher, Amico et al. 2008; Diiorio, McCarty et al. 2009).

b. Déterminisme de l'observance aux antirétroviraux : du paradigme prédictif au concept basé sur l'expérience du patient

Les dernières années ont vu se développer toute une recherche autour de l'approche prédictive des comportements en termes de santé. Parmi cette tendance à vouloir identifier les personnes selon certaines caractéristiques, l'engouement pour le développement des tests génétiques des individus destinés à la prédiction des maladies ou des résistances aux soins en est un bon exemple (Robertson, Brody et al. 2002). D'un point de vue économique, l'idée séduit un grand nombre d'acteurs (Silvers 2007) mais du côté de la santé publique, elle en inquiète beaucoup qui se montrent très méfiants à l'égard de cette approche (Roscam Abbing 2007; Haga and Burke 2008; Hoop, Roberts et al. 2008).

Dans le contexte de la prise en charge des personnes infectées par le VIH/sida, il existe une étape qui utilise l'approche prédictive pour optimiser le choix des antirétroviraux, l'analyse génétique du virus ou génotypage. Elle est préconisée dans certains cas sous la forme de tests génotypiques afin d'étudier le profil de résistance du virus aux antirétroviraux. Ainsi, le dépistage de ces résistances sur l'ADN viral permet d'adapter au mieux la combinaison thérapeutique d'ARV pour assurer son efficacité et éviter des échecs thérapeutiques malgré une bonne observance du patient (Brun-Vezinet, Costagliola et al. 2004). Ce test prédictif peut être nécessaire mais n'est en aucun cas suffisant pour assurer une efficacité maximale des traitements. L'objectif principal étant de soigner un individu et non de cibler un virus, on ne peut s'arrêter à l'étude des mécanismes intimes de la réplication virale face au système immunitaire ainsi qu'à l'effet présumé des molécules choisies. En effet, une fois que le traitement est prescrit selon les recommandations officielles, de nombreux facteurs peuvent venir influencer l'efficacité de ces molécules. Parmi ces facteurs, l'observance aux ARV est un des facteurs essentiels de la réussite du traitement en termes de succès virologique (Deeks 2000) et de réduction de la survenue de résistances virales (Bangsberg, Acosta et al. 2006). La prévention des échecs thérapeutiques, dans un souci individuel mais aussi collectif, a amené les chercheurs à envisager une approche prédictive à travers l'étude des déterminants y compris comportementaux, de l'observance aux ARV. Le principe de cette approche repose sur la recherche de facteurs individuels associés à une bonne ou à une mauvaise observance afin de cibler certaines populations éligibles ou corrigibles pour le

traitement. C'est ainsi que les usagers de drogues par voie intraveineuse (UDVI) ont bénéficié dans une moindre mesure de l'accès aux ARV (Strathdee, Palepu et al. 1998), d'une part à cause de la perception négative des médecins sur la capacité des usagers de drogues à suivre leur traitement (Carrieri, Chesney et al. 2003) et d'autre part à cause des recommandations de l'époque qui préconisaient une stabilisation des UDVI avant l'initiation d'un traitement ARV (Carpenter, Fischl et al. 1998). Cette stabilisation consistaient à une mise en traitement de substitution aux opiacés (TSO) et une maintenance de ce traitement jusqu'à une diminution de la consommation illicite de drogues.

Il est aujourd'hui reconnu que l'observance aux ARV ne peut être prédite car elle représente un phénomène dynamique qui évolue avec le temps et le vécu du patient (Spire, Duran et al. 2002). Plus grave encore, plusieurs études ont déjà montré que les comportements de stigmatisation des soignants envers les patients, tels que des jugements anticipés sur la capacité du patient à être observant, ont un impact négatif sur les résultats de santé et notamment sur l'observance thérapeutique (Ware, Wyatt et al. 2005; Peretti-Watel, Spire et al. 2007).

Les résultats de la cohorte APROCO montrent bien que l'observance varie avec le temps (Carrieri, Cailleton et al. 2001). Seulement un tiers des patients inclus dans cette étude ont pu maintenir un niveau d'observance élevé au cours des 20 premiers mois de traitement ARV. Un patient sur quatre s'est montré très observant en début de traitement mais a connu un échec d'observance au cours du suivi. Ainsi, les patients très observants à l'initiation du traitement peuvent aussi après plusieurs mois montrer des signes d'essoufflement vis-à-vis de la prise du traitement (Carrieri, Raffi et al. 2003). Ces données mettent l'accent sur l'importance d'une approche empathique vis-à-vis du patient qui permet de suivre les mouvements de son observance thérapeutique tout au long de son suivi.

A travers cette approche consensuelle d'une observance qui évolue avec le temps et le contexte, il existe une grande variabilité des méthodes théoriques développées pour expliquer les facteurs associés à l'observance (Fogarty, Roter et al. 2002; Reynolds 2004; Bader, Kremer et al. 2006; Golub, Indyk et al. 2006; Munro, Lewin et al. 2007; Sodergard, Hofer et al. 2007; Sherr, Lampe et al. 2008). En revanche, les dernières publications autour de la question de l'observance aux ARV s'entendent majoritairement sur l'idée qu'il s'agit

d'un phénomène intimement lié au ressenti du patient et à son vécu de la maladie (Golub, Indyk et al. 2006).

L'observance aux traitements peut être pensée comme un processus de prise de décision face à l'action de prendre les traitements prescrits par le médecin. Le patient va évaluer les avantages et les inconvénients des changements induits par l'action (Parsons, Rosof et al. 2007). Cette approche rejoint le modèle des croyances sur la santé (Health Belief Model) à propos des bénéfices et des risques des traitements (Janz and Becker 1984) et consiste à envisager la décision prise par le patient comme le résultat d'une étude coût-bénéfice ayant une influence sur sa propre motivation à être observant (Rosenstock 2001). Appelée également « théorie de l'action raisonnée » (Elliott, Armitage et al. 2003), elle se place du côté de l'intention et donc en amont de l'action d'observance. En d'autres termes, c'est parce qu'il y a intention qu'il s'en suit une action d'observance aux traitements. Or, de nombreuses études ont montré que la motivation du patient à démarrer un traitement ne peut être prédictive de l'observance à long terme et que des facteurs dynamiques (concernant soins et environnement du patient) ont une influence importante sur l'observance (Williams, Manias et al. 2008). Ainsi, bien que cet aspect de l'acceptation du traitement par le patient soit importante pour faciliter la décision de débuter un traitement (Duong, Piroth et al. 2001), elle ne sera en aucun cas un prédicteur de la capacité du patient à respecter les recommandations du médecin. Il est important d'ailleurs de la réévaluer à chaque instant de la prise en charge car l'intentionnalité varie avec le temps et l'expérience des traitements (Fisher, Amico et al. 2008). A ce propos, les résultats d'une étude récente sur l'intentionnalité de la non-observance apparaissent très informatifs pour mieux comprendre les déterminants de cette non-observance. Ils montrent que les patients qui reconnaissent avoir intentionnellement été non-observants présentent une plus mauvaise santé mentale et déclarent plus de stigmatisation que les non-observants non intentionnels et les observants (Mo and Mak 2009).

Finalement, l'approche la plus utilisée aujourd'hui fait référence à différentes théories, tirant profit de toutes à travers une approche globale centrée sur le patient (Diiorio, McCarty et al. 2009) qui surtout prend en compte les variations que la relation du patient à son traitement connaît au cours du temps (Spire, Duran et al. 2002; Reynolds 2004).

Les multiples études qui se sont attachées à comprendre l'ensemble des facteurs qui influencent le plus l'observance thérapeutique dans le cas du VIH donnent des résultats souvent convergents vers un modèle commun. Ces déterminants de l'observance peuvent être classés en 5 catégories selon qu'ils concernent le patient, la maladie, le traitement, le modèle de prise en charge et la relation médecin-patient (Ickovics and Meade 2002).
Comment influent-ils sur l'observance aux ARV des patients infectés par le VIH ? Le champ des recherches sur l'observance propose un nombre considérable de travaux ainsi que des éclairages intéressants tout particulièrement dans le domaine du VIH.

- Les facteurs liés au patient

La connaissance du patient vis-à-vis de son traitement est un élément nécessaire, mais non suffisant, pour atteindre le niveau d'observance requis (Parienti 2003; Weiss, French et al. 2003). Cet état des connaissances va dépendre d'une part, de la capacité cognitive de la personne à recevoir les informations données par le soignant et d'autre part, de la faculté du médecin à présenter ces informations liées au traitement. Des études ont tenté d'identifier les facteurs associés aux troubles cognitifs. En dehors des déficits cognitifs liés à des pathologies neurologiques sous-jacentes, ces troubles sont principalement liés à des aspects sociaux et plus précisément au fait d'être sollicité régulièrement par son réseau social (Fratiglioni, Wang et al. 2000).
Plusieurs études ont montré que la présence de troubles cognitifs a un impact négatif sur l'observance thérapeutique. Ces troubles cognitifs peuvent se manifester par une perte de la mémoire (Woods, Dawson et al. 2009) ou être associés à un niveau bas d'alphabétisation par exemple dans une population d'usagers de drogue (Waldrop-Valverde, Jones et al. 2008). Les résultats tout récents d'une étude neuro-cognitive montrent que les facteurs de motivation participent à la prise de décision et modulent l'influence relative des différents facteurs cognitifs intervenant dans le processus de décision (Kouneiher, Charron et al. 2009).
Cet égarement sur le rôle du cognitif dans l'observance vise à déplacer le paradigme de l'observance de l'approche prédictive vers une approche dynamique qui considère l'observance comme une dimension plus globale et plus complexe qui est influencé essentiellement par le vécu du patient (Spire, Duran et al. 2002). Pour appuyer l'idée que la

prédiction du phénomène de l'observance est infondée, il est important de souligner que les facteurs socio-démographiques du patient ont finalement très peu d'influence sur l'observance aux ARV (Falagas, Zarkadoulia et al. 2008). Bien que nombre d'études aient montré que certaines caractéristiques sociodémographiques telles que les revenus, l'origine ethnique, l'emploi, l'âge ou l'éducation ont un impact négatif sur l'observance (Kleeberger, Phair et al. 2001) ou la précarité chez les anciens usagers de drogues (Bouhnik, Chesney et al. 2002), d'autres résultats montrent que les méthodes statistiques utilisées pour identifier les facteurs de non observance ne sont pas adaptées à l'étude de cohortes dont le suivi s'étend à de nombreuses années impliquant un grand nombre de données manquantes (Carrieri, Leport et al. 2006). Il se trouve que ces données manquantes issues soit de perdus de vue, de décès ou d'abandon sont associées à certains critères socio-démographiques qui biaisent alors les résultats sur l'observance et plus généralement la validité externe des résultats (Donders, van der Heijden et al. 2006).

- Les facteurs liés à la maladie et au traitement

Parmi les déterminants de l'observance, de nombreux facteurs cliniques jouent un rôle important sur l'observance. La durée depuis la découverte de la séropositivité est connue pour être associée à l'observance aux ARV : les patients ayant une date de diagnostic VIH supérieure à 6 mois au moment de l'inclusion dans l'étude ont plus de risque d'être non-observants (Carrieri, Leport et al. 2006) de même que les patients qui ne sont pas naïfs de traitement à l'inclusion dans la cohorte.

Les patients ayant connu des phases difficiles liées à l'évolution de leur infection, tel qu'un stade clinique B ou C signifiant la survenue de complications cliniques et d'anomalies biologiques au cours de leur infection, sont plus à même d'être observants à leur traitement ARV (Gao, Nau et al. 2000). A travers cette expérience, ils perçoivent un lien fort entre la prise des traitements et l'amélioration clinique liée à l'efficacité thérapeutique, ce vécu renforçant leur capacité à prendre leur traitement. A l'inverse, la survenue d'événements indésirables liés à la prise des ARV est largement reconnue comme étant un facteur important de non-observance (Cooper, Gellaitry et al. 2009), et plus particulièrement chez

les usagers de drogue (Carrieri, Villes et al. 2007) et chez les femmes (Applebaum, Richardson et al. 2008).

La présence de comorbidités au cours de la prise des ARV a bien souvent un effet délétère sur l'observance thérapeutique. La présence de symptômes dépressifs chez les patients sous ARV a été retrouvée dans de nombreuses études comme facteur associé à la non-observance aux ARV (Starace, Ammassari et al. 2002; Barfod, Gerstoft et al. 2005; Bouhnik, Preau et al. 2005).

- Les facteurs liés au modèle de prise en charge

Il est aujourd'hui reconnu que le modèle de prise en charge peut influencer positivement l'observance aux ARV des personnes infectées par le VIH. Deux exemples viennent confirmer cette assertion. Le premier est celui des programmes de DAART (directly administered antiretroviral therapy) consistant à dispenser les traitements quotidiennement et à observer la prise des traitements par le patient, afin de s'assurer qu'il le prend comme indiqué. Cette méthode a été appliquée à des populations de personnes infectées par le VIH, nécessitant un traitement pour la dépendance aux opiacés, et a démontré son efficacité en terme de réponse virologique (Lucas, Mullen et al. 2006). D'ailleurs, l'intégration de l'accès aux traitements de substitution aux opiacés au programme d'accès aux ARV est connue pour avoir un impact positif sur les résultats immuno-virologiques des patients traités (Berg, Mouriz et al. 2009). Le second exemple est représenté par une intervention basée sur la participation des paires pour l'aide à l'observance aux ARV a fait preuve d'efficacité dans plusieurs contextes, chez des prostituées à Vancouver (Deering, Shannon et al. 2009) ou chez des usagers de drogue aux Etats-Unis (Broadhead, Heckathorn et al. 2002). Cette méthode communautaire consistant à faire participer des personnes directement touchées par le VIH est de plus en plus pratiquée dans les pays en développement où les ressources en personnel médical sont déficientes (Chang, Alamo et al. 2009).

- La relation médecin-patient

Elle est au cœur de la prise en charge du patient infecté par le VIH qui nécessite un suivi à long terme. Les nombreuses études à son égard ont permis de faire la lumière sur l'impact positif d'une bonne relation médecin-patient sur l'observance thérapeutique (Beach, Keruly et al. 2006; Lewis, Colbert et al. 2006). Une étude menée par notre équipe a montré que la relation de confiance entre le médecin et le patient était associée à moins d'effets secondaires perçus par le patient (Preau, Leport et al. 2008). De façon intéressante, les événements cliniques ou les changements de traitement permettent de prévenir une rupture de confiance dans la relation médecin-patient. Cette observation laisse penser que la gestion d'événements compliqués dans la prise en charge du VIH ne peut s'affranchir d'une bonne relation entre le médecin et le patient.

A travers le balayage de tous les déterminants possibles de non-observance aux ARV, une catégorie de facteurs apparaît particulièrement intéressante et cruciale. Ces variables connues sous le nom anglophone de « *patient-related outcomes* » concernent la prise en compte de l'expérience subjective du patient à travers plusieurs critères, tels que les effets indésirables, la qualité de vie, la relation médecin-patient, et la satisfaction du patient (Vithayachockitikhun 2006). Cette prise en considération du ressenti du patient a été le fruit de la participation active de personnes concernées par le VIH, associations d'usagers et militants, « experts » de leur propre vie (Epstein 1996; Epstein 1997). Cette place faite à la voix communautaire, professant un savoir dit « profane », a contribué au concept de démocratie technique et a fait du sida un réformateur social (Dalgalarrondo and Urfalino 2002). Ce phénomène se traduit par la présence de plus en plus marquée de représentants du milieu associatif aux comités scientifiques des instances institutionnelles qui décident des priorités de santé publique et de l'orientation des programmes de recherche et par leur prise de position lors des débats scientifiques. Dans le cas du VIH, le groupe inter-associatif Traitements et Recherche Thérapeutique (TRT-5) est aujourd'hui un des piliers de l'activisme thérapeutique en faveur des personnes infectées par le VIH (Dalgalarrondo and Urfalino 2000).

Le souci de comprendre et d'améliorer l'observance thérapeutique a permis d'associer aux critères d'efficacité des ARV la notion globale de « qualité de vie » des patients, qui peu à peu s'étend à d'autres pathologies. Le mode d'action des traitements ARV et du virus qui en est la cible impose une prise régulière des médicaments dans le temps, sans interruption. Le respect de la prescription des ARV par le patient en termes de pourcentage de comprimés pris au bon moment apparait comme un des éléments clés de l'efficacité du traitement. Cependant, les effets d'une observance optimale tels que les évènements indésirables (physiques ou psychiques) ou les contraintes de prise des médicaments peuvent avoir un retentissement négatif sur la qualité de vie du patient ainsi que sur sa propre volonté à se soigner.

De nombreuses études ont montré que la survenue d'événements indésirables au cours d'un traitement ARV est un facteur majeur de mauvaise observance, et ce surtout s'ils apparaissent au moment de l'initiation de ce traitement (d'Arminio Monforte, Lepri et al. 2000; Duran, Saves et al. 2001; O'Brien, Clark et al. 2003; Carrieri, Leport et al. 2006; Sullivan, Campsmith et al. 2007). Le succès virologique à long terme est déterminé, entre autres, par une bonne observance au cours des premiers mois de traitement ARV (Carrieri, Raffi et al. 2003).

Ainsi, parmi les déterminants de l'observance aux antirétroviraux, certains sont communs à d'autres pathologies tels que les effets indésirables, les aspects cognitifs, l'évolution de la maladie. En revanche, d'autres facteurs sont spécifiques à l'infection par le VIH et proviennent du fait qu'elle est une maladie au fort pouvoir stigmatisant (Gilmore and Somerville 1994).

c. Les interventions mises en œuvre pour améliorer l'observance aux antirétroviraux

Il est aujourd'hui reconnu que l'observance thérapeutique peut être améliorée grâce à différentes interventions ou dispositifs selon les contextes de prise en charge (Williams, Manias et al. 2008).

- L'intervention par l'éducation thérapeutique ou le *counseling*

Depuis quelques années, des méthodes pédagogiques ont été développées pour améliorer l'observance thérapeutique notamment chez les patients atteints de pathologies chroniques dont le suivi des traitements est crucial. L'éducation thérapeutique est devenue un des fers de lance des mesures dites efficaces pour favoriser l'observance des patients. Si l'observance n'est autre qu'un comportement, il semble alors pertinent d'éduquer le patient à adopter un tel comportement. Ainsi, dans le plan « qualité de vie des patients atteints des maladies chroniques » du ministère de la santé, il est prévu de faire de l'éducation thérapeutique du patient une politique nationale afin d'améliorer la prise en charge des patients atteints de maladies chroniques. C'est pourquoi un rapport sur l'éducation thérapeutique a été présenté en 2008 au ministre de la santé, et en donne la définition suivante : « l'éducation thérapeutique s'entend comme un processus de renforcement des capacités du malade et/ou de son entourage à prendre en charge l'affection qui le touche, sur la base d'actions intégrées au projet de soins[18]. Elle vise à rendre le malade plus autonome par l'appropriation de savoirs et de compétences afin qu'il devienne l'acteur de son changement de comportement, à l'occasion d'événements majeurs de la prise en charge (initiation du traitement, modification du traitement, événement intercurrents,…) mais aussi plus généralement tout au long du projet de soins, avec l'objectif de disposer d'une qualité de vie acceptable par lui ». Cette reconnaissance de la nécessité de soutenir le patient et son entourage dans son quotidien avec ses traitements a émergé lentement au début des années 2000 et fait aujourd'hui partie intégrante des politiques de santé publique. En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié des recommandations sur l'éducation thérapeutique afin d'améliorer les pratiques[19].

Cette volonté d'intégrer l'éducation du patient à un tel niveau décisionnel a été impulsé en partie par le développement aux Etats-Unis dans les années 90 du concept appelé « Disease Management » ou gestion de la maladie (Svensk 1996). Il s'inscrit dans le souci principal de trouver de nouveaux moyens de maîtrise des dépenses de santé et de contribuer à

[18] Pour une politique nationale d'éducation thérapeutique du patient. Rapport présenté à Madame Roselyne BACHELOT-NARQUIN, Ministre de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative. Septembre 2008.

[19] HAS (2007). Recommandations éducation thérapeutique du patient : Comment élaborer un programme spécifique d'une maladie chronique ?

l'amélioration de la qualité des soins. Il fait suite, aux Etats-Unis, à l'épuisement du modèle dit du « Managed Care », qui consiste à délivrer les soins sous la supervision de l'organisme assureur ou de structures spécialisées (managed care organizations) (Valenti 2002). Ce mécanisme de contrôle de plus en plus contraignant pour les médecins et les patients a suscité un mouvement de rejet et a fait place à ce nouveau modèle plus centré sur le patient, le Disease Management (DM). Cette intervention a quatre objectifs principaux : l'éducation thérapeutique, la motivation du patient, la coordination des soins et le suivi de l'état de santé des malades chroniques. Le DM est fondé sur l'idée que les malades chroniques sont les principaux acteurs de leur maladie et que la consultation de médecine ne s'arrête pas avec le départ du patient.

Cette approche a pour avantages de ne pas limiter dans le temps les interventions auprès du patient ayant un traitement prescrit pour une maladie chronique et d'essayer de fournir l'aide nécessaire pour surmonter les barrières psychologiques et sociales dans le but d'améliorer leur observance thérapeutique et leur état de santé (Horswell, Butler et al. 2008). En revanche, elle a pour inconvénient de vouloir principalement modifier les comportements des patients et de s'inscrire dans une relation pédagogique et très médicalisée qui n'est pas adaptée à toutes les populations de malades (Lu, Ross-Degnan et al. 2008).

Revenons au concept anglophone initial du « counseling » sur lequel repose de près ou de loin toutes ces initiatives auprès du patient pour l'accompagner dans sa prise en charge. Cette intervention sous la forme d'une séance ou d'une consultation avec le patient par une personne formée consiste en une relation d'aide en situation. Elles sont issues de l'approche conceptuelle, de type non-directive, développée par Carl Rogers dans les années 1950 (Rogers 1956). Sa première caractéristique est d'apporter une aide, une facilitation, une médiation à un groupe ou une personne dans son contexte propre. Dans le cadre d'une aide à l'observance thérapeutique, elle consiste à faire intervenir une tierce personne, professionnel de santé ou « paire », auprès du patient dans l'objectif d'améliorer son observance au traitement[20]. Il existe plusieurs stratégies de « counseling » sous-tendues par des approches théoriques différentes parmi lesquelles on trouve la théorie de l'action

[20] Tourette-Turgis C. LE COUNSELING. Théorie et pratique. Paris, Presses Universitaires de France, Coll. Que sais-je ? n° 3133, 1996, 127 p.

sociale (Johnson, Charlebois et al. 2007), la théorie cognitive sociale, le modèle de compétence information-motivation-comportement (Fisher, Fisher et al. 2006; Starace, Massa et al. 2006), le modèle des croyances sur la santé (Barclay, Hinkin et al. 2007; Gonzalez, Penedo et al. 2007).

Ces interventions sont en général réalisées sur des périodes de temps relativement courtes. Or, la littérature montre que c'est par leur durée et leur répétition qu'elles sont efficaces. L'étude de Pradier et al. consistant à évaluer l'impact d'une intervention pédagogique pour améliorer l'observance aux ARV a montré qu'après une série de 3 consultations d'éducation thérapeutique, les patients du groupe ayant été exposé à l' intervention présentaient un niveau d'observance significativement plus élevé que les patients du groupe non exposé (75% vs. 61%, p =.04) bien que la proportion de patients ayant une charge virale indétectable était identique dans les deux groupes (Pradier, Bentz et al. 2003). De la même manière, les résultats d'un essai clinique randomisé ont montré que la mise en place d'une consultation d'éducation thérapeutique afin d'améliorer les connaissances des patients sur leur traitement était efficace non seulement sur l'observance aux ARV mais aussi sur la santé en général (Goujard, Bernard et al. 2003).

Pourtant, d'autres études portant sur l'évaluation de méthodes pédagogiques pour améliorer l'observance, principalement par l'éducation thérapeutique, ont montré que le bénéfice apporté n'était pas à la hauteur de nos espérances (Peterson, Takiya et al. 2003). En effet, l'acquisition de compétences par la pédagogie est fondamentale mais ne suffit pas pour résoudre la question de la motivation et des besoins du patient[21].

Si l'on suit le raisonnement de G.Reach, considérer l'observance comme le résultat d'un ensemble d'actions plus ou moins liées entre elles rend plus complexe les interventions pour favoriser une bonne observance et notamment l'impact pédagogique sur le suivi de la prescription. L'éducation thérapeutique n'est pas ici remise en cause mais seulement décentrée des mesures à systématiser lorsque d'autres aspects sembleraient plus pertinents. L'idée centrale de ce changement paradigmatique commence à être mise en avant dans la lutte contre le VIH. Pour aller dans ce sens, le rôle du soignant est crucial et doit intégrer une évaluation continue du ressenti du patient vis-à-vis des soins et des

[21] Collin J.P. Education thérapeutique du patient : des concepts qui interrogent pratiques de soins et politiques de santé. Obes (2009) 3 :17-22.

traitements reçus. Il est usuel de demander au malade de se plier aux contraintes que la mise sous traitement implique mais il apparaît fondamental (et nouveau) de demander au thérapeute de s'adapter au mieux à son patient ainsi qu'aux recommandations officielles. De nombreuses études témoignent de ce nouvel intérêt à étudier l'observance des soignants aux recommandations médicales (Kaplan, Parham et al. 1999; Kaplan and Mounzer 2008).

- L'adaptation du modèle de prise en charge

Mes travaux antérieurs issus d'une recherche sur les facteurs associés à l'observance aux ARV au Bénin intitulée « de l'accès aux ARV à l'observance des personnes vivant avec le VIH/sida dans le cadre du programme d'accès aux ARV au Bénin » montrent que l'observance thérapeutique des patients est moins problématique que l'observance des institutions aux différentes procédures permettant l'accès aux ARV (Roux, Rey et al. 2004). De plus, de nombreuses études ont déjà fait état de ruptures de stock dans des pays en développement à l'origine de la non-observance des patients traités (van Oosterhout, Kumwenda et al. 2007). L'une de nos études menées au Cameroun sur les facteurs associés à l'interruption des ARV a montré qu'à côté de déterminants déjà connus dans les pays industrialisés tels que l'usage excessif d'alcool ou les symptômes perçus, les ruptures de stock dans les pharmacies étaient responsables des interruptions de traitements (Marcellin, Boyer et al. 2008). Parmi les interventions possibles destinées à améliorer l'observance aux ARV, la simplification des schémas thérapeutiques est apparue comme une solution additionnelle, bien que significative essentiellement en début de traitement, pour améliorer l'observance aux ARV (Parienti, Bangsberg et al. 2009). Dans certains contextes de précarité où il existe des difficultés d'accès aux soins, le modèle de la prise des traitements ARV supervisée de manière quotidienne s'est avéré efficace et notamment dans des populations d'usagers de drogue (Lucas, Mullen et al. 2006; Altice, Maru et al. 2007).

Les éléments présentés dans ce travail de recherche concernent entre autres le VIH mais tente également d'utiliser l'approche basée sur une compréhension dynamique de l'observance thérapeutique que l'unité a déjà expérimentée avec le VIH pour d'autres affections et particulièrement l'hépatite C et la dépendance aux drogues.

3. Observance thérapeutique, comorbidités et vulnérabilité : la dépendance aux opiacés et la coinfection VIH-VHC

a. Dépendance aux opiacés et VIH

Autour des questions sur l'observance thérapeutique, toxicomanie et VIH apparaissent comme un terrain d'étude particulièrement intéressant. Le VIH, parce que l'arrivée des thérapies antirétrovirales a suscité une attention particulière aux questions d'observance et de "facteurs associés" et a permis d'ouvrir le champ de la recherche en santé publique à des disciplines moins centrées sur la pathologie mais sur l'individu. La toxicomanie, parce qu'elle est souvent associée à de nombreuses comorbidités qu'il faut juguler de manière concomitante comme c'est le cas pour les personnes coinfectées par le VIH et le VHC, dont la principale cause de contamination est l'usage de drogue par voie intraveineuse (Verucchi, Calza et al. 2004).

- L'accès aux ARV chez les usagers de drogues

Au moment de l'arrivée des multithérapies antirétrovirales au milieu des années 90, les usagers de drogues infectés par le VIH ont bénéficié dans une moindre mesure de l'accès à ces traitements (Strathdee, Palepu et al. 1998). Les raisons sont multiples mais globalement ce phénomène a été soutenu par la perception des médecins selon laquelle les usagers de drogues n'étaient pas capables de respecter la prescription d'ARV du fait de leurs styles de vie instables (Bassetti, Battegay et al. 1999; Maisels, Steinberg et al. 2001). De plus, les recommandations médicales reposaient sur un critère de stabilisation des usagers de drogues vis-à-vis de leur dépendance aux opiacés avant l'initiation d'un traitement ARV (Carpenter, Fischl et al. 1998). Cette stabilisation repose, entre autres, sur l'instauration d'un traitement de substitution aux opiacés, buprénorphine ou méthadone, qui s'est avéré efficace sur un grand nombre de critères permettant de juger de l'amélioration de l'état de santé du patient.

- Les traitements de la dépendance aux opiacés

La population de personnes dépendantes aux opiacés en France recevant un traitement de substitution aux opiacés (TSO) atteint aujourd'hui près de 120000 personnes. Parmi elles, 20% sont substituées par la méthadone et 80% par la buprénorphine dont le nom commercial est les Subutex®[22]. Du côté des médecins, l'addictologie apparaît comme une discipline dont la reconnaissance fait défaut à ceux qui tentent de l'exercer avec les bases scientifiques que la recherche dans ce domaine a posées. Elle est au carrefour de nombreuses problématiques qui « contraignent » ceux qui s'y aventurent à faire appel à différentes compétences et à des outils qui restent encore insuffisamment diversifiés.

En France, seuls deux traitements de substitution aux opiacés (TSO) existent, la méthadone (sirop et depuis peu gélule) et la buprénorphine (comprimé sublingual). Le traitement par la méthadone a montré son impact positif sur l'insertion sociale des usagers de drogues, notamment sur la criminalité ; les usagers de drogues bénéficiant d'une substitution par la méthadone arrêtent plus souvent leur activité criminelle et retrouvent même un emploi (Rosenbach and Hunot 1995). Une méta-analyse a mis en évidence l'impact positif de la méthadone sur la séro-conversion du VIH (Gibson, Flynn et al. 1999) et du VHC, lorsqu'elle est associée à l'accès à des programmes d'échange de seringues (PES) (Van Den Berg, Smit et al. 2007). En France, l'étude Coquelicot a permis de révéler une diminution de la prévalence du VIH chez les usagers de drogues (de 40 à 11 %) entre 1996 et 2004. Cette décroissance concorde avec la mise à disposition de la buprénorphine en 1996 et de la méthadone à partir de 1995 initiée uniquement en centres spécialisés de soins aux toxicomanes (CSST) (Emmanuelli and Desenclos 2005). A cette époque, la France est apparue comme pionnière en matière d'accès à la buprénorphine. L'alarmante progression de l'épidémie du VIH chez les usagers de drogue a amené les pouvoirs publics à mettre à disposition la buprénorphine à travers un cadre de dispensation relativement souple, n'imposant aux médecins prescripteurs aucune formation préalable ou compétence supplémentaire (Feroni, Peretti-Watel et al. 2005). Le modèle français caractérisé par un accès élargi à la buprénorphine, un accès en centres spécialisés à la méthadone pouvant être relayé à la médecine de ville ainsi

[22] OFDT (2009). "Drogues, Chiffres clés." Données CNAMTS-exploitation OFDT 2ème édition, http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/dce09.pdf

qu'une prise en charge du VIH est apparu original et exemplaire pour d'autres pays. C'est en cela que les données issues de nos études viennent apporter des informations importantes pour la communauté scientifique internationale.

Aujourd'hui, l'efficacité de la buprénorphine et de la méthadone est indéniable et ces deux TSO ont fait l'objet d'une inscription sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS en 2005 (Herget 2005). Pourtant, la buprénorphine avait été menacée l'année précédente par une décision du Ministère de la Santé sur proposition de la Mildt d'être reclassée sur la liste des stupéfiants afin de limiter les risques de détournement du médicament. Grâce à l'intervention conjointe du monde scientifique et associatif, cette initiative n'a pas pu voir le jour évitant ainsi une réduction drastique de l'accès à ce traitement pour les personnes dépendantes aux opiacés[23]. Dans certains pays, ces traitements restent encore inaccessibles voire prohibés, notamment dans les pays de l'est où la prévalence du VIH est problématique (Elovich and Drucker 2008). Cet état de fait nous a incités à approfondir l'impact de ces deux traitements, buprénorphine et méthadone, sur l'observance et/ou la réponse virologique aux ARV ainsi que sur les pratiques d'injection qui peuvent représenter un frein à la mise sous ARV (Spire, Lucas et al. 2007).

- L'observance aux traitements de substitution aux opiacés

L'observance chez les usagers de drogue est un sujet très peu développé dans la littérature scientifique et médicale alors que la prise en charge de la toxicomanie apparaît aujourd'hui comme une préoccupation de plus en plus prégnante pour les pouvoirs publics. La prise en compte du vécu du patient, largement éprouvée dans le cas du VIH, a permis de réaliser des progrès considérables en termes d'efficacité de la prise en charge des personnes infectées par le VIH. En revanche, dans le champ de la recherche concernant des populations vulnérables ou marginalisées tels que les usagers de drogue, cette approche mériterait d'être appliquée plus largement car de nombreuses questions restent encore en suspens. Ces questions sont celles posées par les cliniciens qui apparaissent parfois réticents à initier des traitements chez des patients usagers de drogue ou affectés par de nombreuses

[23] LIBERATION, samedi 04 février 2006. Sida et toxicomanie : les dangers d'une volte-face. http://reductiondesrisques.free.fr/doc/liberation.pdf

comorbidités. Elles sont également celles posées par les patients qui doivent faire face à une prise en charge complexe et qui par leurs expériences quotidiennes peuvent contribuer à donner des pistes de recherche pour y répondre. C'est ce que Daniel Defert nomme le savoir profane[24], qui émane du patient et qui vient enrichir les connaissances du médecin nécessaires à une prise en charge optimale. Aujourd'hui, ce terme semble se substituer à d'autres appellations moins « péjoratives », retrouvées à travers le concept développé dans l'ouvrage d'Alain Morel et J.P Couteron qui consiste à une prise en charge des usagers de drogue par une approche expérientielle [25], ou dans le concept lancé par Bruno Spire qu'il décrit comme la vivrologie ou *rien*ologie et qui pourrait se définir comme la « science du savoir profane ».

Ainsi, la mise à disposition des TSO est considérée comme une mesure appartenant à l'arsenal des outils de réduction des risques à destination des usagers de drogues et s'est montrée très efficace. Aujourd'hui, la nécessité de rendre accessible les TSO à la majorité des personnes dépendantes aux opiacés tout en diversifiant les options thérapeutiques est incontestable. Nous verrons tout au long des résultats présentés ci-dessous jusqu'à quel point la question de l'accès aux TSO est cruciale et mérite encore d'être abordée avec pragmatisme, tout comme cela a été fait avec les ARV. L'observance aux TSO intimement liée aux pratiques addictives associées vient ajouter aux déterminants de l'observance une dimension subjective supplémentaire, qui dépasse toute rationalité médicale. La rationalité de l'individu se compose avant tout de la recherche de bien-être qui prend en compte de plus en plus « estime de soi » et « performance individuelle ». Dans notre civilisation de l'individualisme, l'expérience addictive est une des réponses à cette quête de plénitude au sein du groupe et de bonheur immédiat[26]. Ici, la théorie de l'action raisonnée doit prendre en compte cette dimension de dépendance à un produit et de plaisir qui joue un rôle important dans le choix du patient et ses actions.

L'observance aux TSO doit être mesurée au regard des critères d'efficacité du traitement. Quels sont-ils ? Dans le cas des ARV, l'efficacité du traitement étant mesurée par le succès

24 Defert D., "Un nouveau réformateur social : le malade", Ve conférence internationale sur le sida, Montréal, 1989.

[25] Morel, A. & J.-P. Couteron (2008). Les conduites addictives : comprendre, prévenir, soigner. Paris, Dunod.

[26] Ibid. p:95-108.

virologique, le niveau d'observance attendu doit être celui qui permet d'obtenir une charge virale indétectable. En revanche, pour l'efficacité des TSO, le critère mesuré va être la réduction de la consommation des opiacés voire l'arrêt. Parallèlement à cet objectif à atteindre, le patient doit progressivement réduire les risques pris à travers la poursuite de pratiques addictives. L'approche la plus pertinente quant à la prise en charge de la dépendance aux opiacés est celle qui consiste à réduire les risques que le sujet prend en consommant des produits, qu'ils soient licites ou illicites, et le mener peu à peu vers une prise en charge globale si nécessaire. C'est cette position tournée vers la réduction des risques (RdR) qui fait tant rage dans les arènes politiques et qui encore aujourd'hui n'est pas reconnue unanimement comme efficace en termes de résultats économiques et sanitaires. Pourtant, elle l'est, et ce postulat se base sur des faits scientifiquement validés. En France, la réduction des risques pour les usagers de drogue se pratique dans différentes structures du système de santé telles que les pharmacies de ville, les centres de prévention, de soins (CSST) ou dans certaines associations. Cette approche repose principalement sur la dispensation de matériel stérile pour l'usage de drogues (programme d'échange de seringues ou PES), de traitements de substitution aux opiacés (TSO), d'informations nécessaires pour limiter les dommages liés à la consommation de drogues ainsi que sur l'utilisation d'unités mobiles afin d'aller au plus près des populations concernées. La complexité de la dépendance aux opiacés, et aux drogues en général, impose au soignant qui reçoit l'usager d'ouvrir un espace de parole libre sur ses consommations afin de le guider au mieux pour limiter les risques potentiels liés à la prise de drogues. La mise sous TSO qui peut découler de cette relation thérapeutique ne peut s'affranchir d'une telle approche de RdR car la prise de risques peut survenir au cours du traitement (De Castro and Sabate 2003) et peut avoir des conséquences néfastes sur les résultats en termes de santé, et notamment sur l'observance aux ARV (Palepu, Tyndall et al. 2003).

Il faut garder à l'esprit les motifs du patient qui sous-tendent sa consommation de drogues. C'est avant tout une recherche de sensations, dans des contextes variés tels que l'adolescence, la rupture identitaire ou même l'appétence pour la transgression (Gerra, Angioni et al. 2004). Ces raisons qui poussent l'usager à consommer de manière abusive voire nocive des drogues sont rarement invoquées car elles ne sont pas entendues comme telles par le médecin. Lorsque l'écoute du médecin est réservée autant aux souffrances et

aux symptômes ressentis par le patient qu'à ses consommations addictives motivées par la recherche d'un plaisir, il apparaît plus aisé de faire le lien entre « le normal et le pathologique ». Dans cette approche empathique et quasi-manichéenne, il va de soi d'écouter les aspects positifs des comportements susceptibles d'être à risque.

Parler des pratiques addictives du patient aussi bien que de ses difficultés à être observant sont indissociables. Et la question de l'observance est d'autant plus épineuse que notre travail s'attache à étudier l'observance chez des patients recevant souvent de multiples traitements et caractérisés par un parcours de vie complexe qu'il ne faut pas négliger. De plus, l'observance chez les usagers de drogue est un sujet très peu développé dans la littérature scientifique et médicale alors que la prise en charge de la toxicomanie apparaît aujourd'hui comme une préoccupation de plus en plus prégnante pour les pouvoirs publics.

Les recommandations autour de la prise en charge des personnes dépendantes aux opiacés restent encore très divergentes d'un pays à un autre. Plus particulièrement, la prescription de TSO ne fait pas consensus partout et encore moins l'approche basée sur la réduction des risques. En revanche, de plus en plus d'études s'interrogent sur la pratique clinique et son impact sur la santé des personnes dépendantes aux opiacés. L'une d'entre elles montre que l'observance des soignants aux recommandations a un impact positif sur la prise en charge (Strike, Wenghofer et al. 2007; Trafton, Humphreys et al. 2007; Rey, Bendiane et al. 2008). L'étude menée par Trafton et al. révèle en effet que lorsque les médecins appliquent au mieux les recommandations liées à la prescription de méthadone les patients obtiennent de meilleurs résultats d'efficacité du traitement en termes de réduction de consommation d'héroïne et de cocaïne ainsi que de santé mentale (Trafton, Humphreys et al. 2007). Dans ce travail, nous nous placerons du côté des patients et de leur vécu de la prise en charge afin de mieux comprendre l'observance des personnes présentant des problématiques addictives. Les résultats des travaux présentés dans cet ouvrage visent à apporter des pistes de recherche pour harmoniser la prise en charge de ces populations.

b. La coinfection VIH et virus de l'hépatite C

- Quelques chiffres

L'impact de la coinfection VIH-VHC intéresse de plus en plus la communauté scientifique car le virus de l'hépatite C a un impact majeur sur la survie des patients coinfectés (Backus, Phillips et al. 2005). De plus, l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est particulièrement fréquente chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), de l'ordre de 28% (IC 95% : 27-31%) comme l'a montré une enquête nationale « Coinfection VIH-VHC à l'Hôpital », menée en 2001 (Salmon-Ceron, Lewden et al. 2005). Dans cette même enquête, la proportion de patients coinfectés par le VHC varie selon le groupe de transmission du VIH, oscillant entre 6 % chez les homosexuels, 9 % chez les hétérosexuels, allant jusqu'à 84 % chez les usagers de drogue. Une étude menée en milieu carcérale en Caroline du Nord a montré que sur plus de 20000 prisonniers, 3.4% étaient infectés par le VIH parmi lesquels plus de 65% étaient coinfectés par le VHC (Rosen, Schoenbach et al. 2009). Les résultats d'une étude observationnelle de 30 mois sur la population carcérale de la prison de Gênes mettent en évidence sur 173 nouveaux prisonniers infectés par le VIH, une prévalence de 90% du virus de l'hépatite C (Pontali and Ferrari 2008).

- La prise en charge des deux virus

Ainsi, il semble important de s'intéresser tout particulièrement à la coexistence de ces deux virus chez les personnes ayant eu un recours aux drogues par voie intraveineuse ou poursuivant aujourd'hui de telles pratiques à risque. En effet, s'ajoute à la complexité de la prise en charge de cette population de personnes souvent marginalisées (Davoli, Fennema et al. 1996; Room 2005) l'existence de nombreuses interactions entre le VIH et le VHC dont certaines restent encore inconnues. D'une part, l'infection par le VIH joue un rôle aggravant sur l'évolution spontanée de l'hépatite C en raccourcissant le délai de progression vers la cirrhose par rapport à celui de patients monoinfectés VHC (Saillour, Dabis et al. 1996; Soto, Sanchez-Quijano et al. 1997). Cette progression est d'autant plus accélérée qu'il existe des

cofacteurs tels que la prise excessive d'alcool, fréquente sur ce terrain, un taux bas de CD4, ou l'âge avancé à la contamination pour le VHC (Benhamou, Bochet et al. 1999).

Par ailleurs, si l'introduction des multithérapies antirétrovirales a transformé le pronostic de l'infection à VIH (Lipsky 1996; Palella, Delaney et al. 1998), elle dévoile maintenant les complications spécifiques graves liées au VHC qui apparaissent après une quinzaine d'années d'évolution (Graham, Baden et al. 2001). La maladie hépatique terminale, qu'il s'agisse d'une cirrhose décompensée ou plus rarement d'un hépato-carcinome, est d'ailleurs devenue la cause prépondérante de décès chez les patients coinfectés (Darby, Ewart et al. 1997; Monga, Rodriguez-Barradas et al. 2001). De plus, les antirétroviraux métabolisés par le foie sont responsables d'une toxicité hépatique accrue sur ce terrain, déjà fragilisé, et il a été montré que les taux sériques de plusieurs antirétroviraux étaient très élevés, et vraisemblablement surdosés, en cas de cirrhose (Saves, Raffi et al. 2000; Spengler, Lichterfeld et al. 2002; Sulkowski, Thomas et al. 2002). A l'inverse, les effets du virus de l'hépatite C sur le cours de l'infection par le VIH sont moins clairement documentés. Il n'y a pas d'argument pour dire que l'histoire naturelle du VIH serait modifiée en cas d'infection par le VHC. Deux équipes ont cependant suggéré que la coinfection VHC pourrait avoir un retentissement propre sur le VIH par le biais d'une moins bonne réponse CD4 au traitement antirétroviral chez les patients coinfectés que chez les patients mono-infectés VIH (Greub, Ledergerber et al. 2000). Enfin, la gestion des traitements antirétroviraux est particulièrement difficile chez les patients coinfectés, notamment si un traitement contre le VHC doit être initié. Il en découle que la prise en charge du VHC, auparavant considérée comme « secondaire», est aujourd'hui une préoccupation essentielle dans le cadre du suivi de la maladie à VIH (Sulkowski 2004). Les résultats des essais récents -RIBAVIC, APRICOT, ACTG A5671- confirment l'efficacité de l'association PEG Interféron et ribavirine chez les patients coinfectés (Chung, Andersen et al. 2004; Torriani, Rodriguez-Torres et al. 2004) ; néanmoins, ces études montrent les taux de réponse prolongée sont moins importants que ceux des sujets uniquement infectés par le VHC (Manns, McHutchison et al. 2001), notamment pour le génotype 1, pour lequel le taux de réponse est de 14 à 29%, ainsi qu'un taux souvent important d'arrêt du traitement anti-VHC pour intolérance.

- La coinfection VIH-VHC et la non-observance

De nombreux travaux démontrent que les traitements ARV améliorent significativement la survie des patients coinfectés (Qurishi, Kreuzberg et al. 2003; Marine-Barjoan, Saint-Paul et al. 2004). Néanmoins, certains de ces médicaments présentent des risques hépatotoxiques chez ces patients dont les fonctions hépatiques sont fragilisées (den Brinker, Wit et al. 2000; Nunez 2006). De plus, être coinfecté VIH/VHC est associé à un risque plus élevé d'interruption d'un traitement ARV (Melvin, Lee et al. 2000; Ripamonti, Arici et al. 2004). Les dernières recommandations édictées par le panel international sur la coinfection VIH-VHC font état de certaines précautions à prendre afin d'éviter les intolérances thérapeutiques et les ruptures d'observance dans ce contexte (Soriano, Puoti et al. 2007). Malgré ces dernières recommandations et les résultats d'une étude montrant que la coinfection n'a qu'une part minime de responsabilité d'interruption de traitement ARV (Hooshyar, Napravnik et al. 2006), les patients coinfectés VIH-VHC auraient moins accès au traitement ARV que les patients monoinfectés VIH, et ces inégalités semblent être sous-tendues par des motifs plus ou moins objectifs. En effet, parallèlement aux facteurs biologiques de non-observance décrits précédemment pouvant justifier la réticence de certains médecins à initier un traitement ARV à des patients coinfectés, une étude suggère que d'autres facteurs, non-biologiques, seraient à l'origine d'une observance aux ARV diminuée (Braitstein, Justice et al. 2006), indépendamment de l'usage de drogues par voie intraveineuse. Malheureusement, l'équipe de Braitstein n'a pas été en mesure d'identifier ces facteurs car certaines données n'ont pas pu être recueillies et notamment des détails concernant les consommations de drogues associées, les comorbidités ou la qualité de la relation médecin-patient.

Comme dans toutes les maladies chroniques, le maintien de l'observance est un mécanisme qui requiert autant la participation du patient que celle du médecin. La qualité de leur relation thérapeutique influence le maintien de cette observance (Altice, Mostashari et al. 2001). Préjuger de la capacité du patient à suivre son traitement ARV a en soi un effet délétère sur l'observance. Il a été démontré, d'une part, qu'il existe une tendance à la stigmatisation des personnes coinfectées VIH-VHC et, d'autre part, que cette stigmatisation est associée à une diminution de l'observance (Zickmund, Hillis et al. 2004; Peretti-Watel,

Spire et al. 2006; Zacks, Beavers et al. 2006). Ceci peut s'expliquer par le fait que l'un des modes les plus fréquents de contamination dans ce contexte est l'utilisation de drogues par voie intraveineuse et que ces sujets apparaissent souvent plus vulnérables (précarité, troubles psychiatriques, troubles de la personnalité, addictions associées…) et plus complexes à prendre en charge (Roy, Hay et al. 2002). L'intérêt du médecin pour son patient et son environnement, étudié à travers la qualité de la relation médecin-patient, s'est révélé être un facteur associé à une meilleure observance aux ARV. La satisfaction vis-à-vis des soins doit également être une des dimensions à explorer chez ces patients pour lesquels histoires de vie et protocoles thérapeutiques sont complexes. La perception par le patient de l'adéquation des soins en regard de ses difficultés est une dimension importante influençant l'observance (Madden, Lea et al. 2008). Les difficultés éprouvées par le patient dans la prise des ses traitements peuvent provenir du traitement lui-même, et plus particulièrement des effets indésirables qu'il engendre ou des symptômes perçus qu'il exacerbe. Il a été montré que les usagers de drogues déclarent un nombre plus important de symptômes perçus (Carrieri, Villes et al. 2007) et que les coinfectés ressentent plus la fatigue (Giunta, Somboonwit et al. 2009). Une étude de notre unité a montré que la dépression et la fatigue ont un impact négatif sur leur qualité de vie (Marcellin, Preau et al. 2007) et ceci de manière indépendante. Alors que la présence de troubles dépressifs chez les patients infectés par le VIH est connue pour avoir un impact négatif sur l'observance aux ARV, la fatigue est difficilement identifiée comme un facteur associé à la non-observance aux ARV indépendamment de la dépression ou d'autres effets indésirables des ARV (Hughes 2004; Arendt 2006). Ce symptôme est fréquemment retrouvé comme effet indésirable chez les patients infectés par le VIH (Duran, Spire et al. 2001) et apparaît comme une dimension importante à explorer.

L'impact du traitement de l'hépatite C, constitué d'une bithérapie interféron pégylé + rabivirine, sur la prise en charge du VIH commence à faire l'objet d'une attention accrue tant il apparaît comme une épreuve thérapeutique supplémentaire pour le patient coinfecté. Pour exemple, une étude issue des travaux de notre équipe a mis en évidence que la colère, connue pour être un effet indésirable de l'interféron (Kraus, Schafer et al. 2003), chez les patients coinfectés par le VHC et le VIH, est moins bien contrôlée chez les patients traités

pour leur VHC que chez les non traités (Preau, Marcellin et al. 2008). Aujourd'hui, de plus en plus de patients coinfectés sont traités pour leur VIH mais pour beaucoup le traitement anti-VHC reste inaccessible (Perut, Labalette et al. 2009). La décision d'initier un traitement du VHC est une étape cruciale pour la réussite de ce traitement qui permet de guérir de l'hépatite C par une réponse virologique prolongée pour environ 55% des patients monoinfectés (Fried, Shiffman et al. 2002) et 27 à 40% des patients coinfectés VIH-VHC (Torriani, Rodriguez-Torres et al. 2004). De même qu'avec les ARV, la relation médecin-patient est un point essentiel de la prise en charge des patients coinfectés par le VIH et le VHC, d'autant plus qu'autour du patient s'articulent des problématiques extra-médicales complexes et des thérapeutiques lourdes.

Ainsi, les principales questions posées par ce travail de recherche en santé publique sont les suivantes : Comment les enseignements issus de la recherche sur l'observance aux antirétroviraux ont-ils remodelé la relation médecin-patient d'un mode paternaliste vers un mode plus délibératif ? Comment peuvent-ils être appliqués à l'observance aux traitements de la dépendance aux opiacés et de l'infection par le virus de l'hépatite C ?

L'apport des sciences sociales dans la recherche biomédicale relative au VIH a permis de prendre en compte ces aspects de l'expérience subjective du patient et devraient permettre de conforter les actions de RdR dans la prise en charge des personnes dépendantes aux opiacés. C'est la raison pour laquelle la série de publications qui est venue jalonnée ma recherche s'attache à approfondir les connaissances déjà acquises sur l'observance aux ARV dans des populations marginalisées ainsi qu'à développer une vision nouvelle de l'observance à d'autres thérapeutiques telles que le traitement anti-VHC et les TSO. Cette démarche scientifique vise à éclairer la voie des praticiens pour tendre vers une prise en charge optimale dans le cas particulier des usagers de drogue ou de populations marginalisées souvent atteintes de multiples comorbidités, en particulier VIH et VHC.
Après une présentation succincte des différentes sources des données et des outils méthodologiques, dans une première partie, je reviendrai sur les facteurs associés à l'observance aux antirétroviraux dans des populations vulnérables en portant un regard tout particulier sur l'usage de drogues. Ce chapitre a pour principal objectif de renforcer l'idée

déjà développée dans d'autres contextes que l'amélioration de l'observance thérapeutique ne peut s'affranchir de la participation du patient à travers son récit du vécu de la maladie et des traitements. La deuxième partie s'attachera à appliquer les leçons acquises avec le VIH dans le contexte de la prise en charge de la dépendance aux opiacés. Enfin, le dernier chapitre vise à élargir cette approche mieux tournée vers le ressenti de l'individu traité chez des patients atteints à la fois par le VIH et le virus de l'hépatite C, caractérisés bien souvent par des problématiques de consommations de drogues.

SOURCE DES DONNÉES

1. La cohorte MANIF 2000

L'unité Inserm U912 a mis en place en 1996 la cohorte MANIF 2000 de patients infectés par le VIH-1 par usage de drogue par voie intraveineuse. Les patients ayant accepté de participer à l'étude devaient présenter un taux de CD4 initial > 300/mm^3. Au total, 467 patients ont été inclus dans les centres hospitaliers de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur et en région parisienne. L'objectif initial était de comparer l'évolution de la maladie VIH selon que les patients étaient usagers de drogue toujours actifs, substitués ou abstinents. Les modifications intervenues dans l'histoire de la maladie VIH avec la diffusion des combinaisons thérapeutiques hautement actives et dans la prise en charge des usagers de drogue avec la mise sur le marché de la substitution par buprénorphine haut dosage ont amené à revoir cet objectif. MANIF 2000 est devenue une cohorte d'observation des comportements ciblant notamment les risques sexuels ainsi que ceux liés à l'usage de drogues, mais aussi à l'observance thérapeutique et aux interactions entre TSO et ARV.

Plus particulièrement, cette cohorte a permis de montrer le rôle de la substitution sur la réduction des pratiques d'échange de seringues, l'impact du traitement antirétroviral sur l'arrêt de l'injection, et la relation entre les effets secondaires ressentis par les patients et les comportements sexuels à risque (Reynaud-Maurupt, Carrieri et al. 2000; Bouhnik, Moatti et al. 2002; Bouhnik, Carrieri et al. 2004; Vincent, Bouhnik et al. 2004). De plus, l'évaluation longitudinale des pratiques addictives a consisté à montrer que les patients VIH+ débutant un traitement par la buprénorphine déclaraient moins de pratiques à risque, à calculer une estimation de leur rétention en traitement et à étudier les profils de personnes qui pratiquent l'injection de buprénorphine (Carrieri, Vlahov et al. 2000). En ce qui concerne la substitution à la buprénorphine, les travaux de l'équipe ont aussi permis de mettre en évidence que les patients sous buprénorphine sont plus observants aux antirétroviraux que les patients non substitués (Moatti, Carrieri et al. 2000) et que la buprénorphine n'a pas d'impact sur la réponse virologique (Carrieri, Vlahov et al. 2000).

2. L'enquête VESPA

En 2003, l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites (ANRS) a financé une enquête nationale transversale (VESPA : VIH enquête sur les personnes atteintes), réalisée auprès d'un échantillon aléatoire de 4963 patients séropositifs recrutés dans 102 services hospitaliers métropolitains, échantillon stratifié, selon la localisation régionale et la taille de la file active des services. Pour être éligibles, les patients devaient comprendre le français, être âgés de 18 ans ou plus, avoir été diagnostiqués depuis au moins six mois, être de nationalité française ou être installés en France depuis au moins six mois. Dans les services participants, l'enquête était proposée par les médecins à des patients choisis au hasard (pour des détails méthodologiques[27]). Les patients acceptant de participer ont signé un consentement éclairé, avant de répondre à un questionnaire en face-à-face administré sur ordinateur par un enquêteur professionnel, puis à un auto-questionnaire. Le médecin traitant remplissait également le questionnaire médical. Les questionnaires ont permis d'étudier de nombreux aspects de la vie de ces patient : socio-démographiques, médicaux, psychologiques, thérapeutiques tels que l'observance aux ARV… Les premiers résultats ont montré qu'il existait des disparités d'accès à des soins adaptés en fonction de certains profils de personnes infectées par le VIH et notamment les personnes ayant recours à certaines drogues et leur impact sur l'observance aux antirétroviraux. De plus, il a été démontré que la mesure de l'observance à travers des auto-questionnaires était valide aussi bien chez les non migrants que chez les migrants (Marcellin, Carrieri et al. 2006).

3. L'enquête Subazur

Le principal objectif de l'étude portait sur les aspects relatifs à la poursuite des conduites addictives des personnes en traitement, aux facteurs individuels et environnementaux rendant compte ou associés au succès et à l'échec thérapeutique, aux modes de sortie du traitement et enfin au devenir à court, à moyen et à long termes des patients traités.

L'enquête Subazur a consisté en une étude longitudinale avec deux points de suivi auprès de patients traités par buprénorphine haut dosage (BHD) dans les régions des Bouches du

[27] Peretti-Watel P., Riandey B., Dray-Spira R. et al. « Comment enquêter la population séropositive en France ? : L'enquête VESPA 2003. » (2005), *Population*, vol. 60, n°4, pp. 525-550.

Rhône et du Vaucluse. Les médecins ayant permis de recruter les patients ont été sélectionnés de manière aléatoire à travers les fichiers des Caisses Primaires d'Assurance Maladie (CPAM) des Bouches du Rhône et du Vaucluse, à condition d'avoir prescrit de la buprénorphine à au moins 4 patients dans les 12 derniers mois et pour un minimum de 6 prescriptions par patient par an. Concernant les critères d'inclusion des patients, seuls ceux qui avaient reçu de la buprénorphine depuis au moins 3 mois, capables de parler français, d'être joignables par téléphone et d'avoir plus de 18 ans pouvaient participer à l'étude. Les inclusions ont eu lieu entre octobre et décembre 2004 et ont permis d'atteindre un total de 111 personnes dépendantes aux opiacés traités par buprénorphine recrutées par 32 médecins. L'enquête a consisté à un premier entretien téléphonique à M0 et un second 6 mois plus tard (entre mai et septembre 2005). A ce dernier entretien, seuls 75 patients ont pu être joints à nouveau.

4. La cohorte ANRS CO13 – HEPAVIH

L'étude HEPAVIH est issue d'une collaboration prospective, multicentrique, incluant les patients suivis dans les cohortes de l'ANRS ayant accepté d'y participer (Aquitaine, Ribavic, Seroco/Hemoco). Les objectifs principaux de cette collaboration inter-cohortes et centres cliniques sont de mieux préciser l'histoire « naturelle » de la co-infection VIH-VHC en termes de morbidité et de mortalité et ses déterminants, de comprendre les interactions entre ces deux virus et leurs traitements.

La cohorte HEPAVIH dont le recrutement touche à sa fin est une cohorte ANRS de plus de 800 patients qui comprend un recueil annuel de données biomédicales et socio-comportementales qui permet notamment de mesurer l'observance au traitement antirétroviral. Dans cette cohorte, il existe une sous-cohorte de patients qui initient un traitement anti-VHC et qui se voient proposés de remplir un auto-questionnaire supplémentaire 3 mois après l'initiation du traitement pour mesurer l'observance au traitement anti-VHC. Par ailleurs, le questionnaire comporte un certain nombre de données socio-démographiques, il renseigne les effets secondaires perçus ainsi que la dépression (échelle CES-D), la fatigue (échelle FIS) et la colère (échelle STAXI-2).

OUTILS MÉTHODOLOGIQUES

Avant de rentrer dans le vif du sujet au travers des résultats obtenus tout au long de ce travail de recherche, il me semblait nécessaire de clarifier les méthodes utilisées pour le traitement des données. Ce travail repose essentiellement sur des études épidémiologiques ayant consisté à suivre des patients par le biais de questionnaires remplis à différents moments du suivi.

1. Les variables

Les données recueillies sont de deux types :

-des variables continues prenant des valeurs réelles. C'est le cas de nombreuses variables socio-démographiques et cliniques (âge, taux de CD4, charge virale, poids) ainsi que des variables de temps (durées relatives à la prise en charge ou à des comportements de type « durée depuis le diagnostic du VIH », « durée depuis la première injection de drogue »).

-des variables discrètes ou catégorielles pour des données qualitatives. Elles correspondent à toutes les variables issues des questions avec plusieurs réponses de type oui/non (binaires/dichotomiques) ou à plusieurs modalités (échelle de Likert sur l'accord ou la satisfaction (MacKeigan and Larson 1989)).

2. Les modèles statistiques

Le traitement de ces variables fait appel à différentes méthodes statistiques selon la variable réponse étudiée, le design de l'étude (transversal ou longitudinal), le pourcentage d'événements observés ainsi que les objectifs de l'analyse. De façon générale, nous utilisons des méthodes de régression logistique (à effets fixes, mixtes ou GEE) lorsque nous étudions la relation entre une variable réponse binaire et plusieurs variables explicatives et des méthodes de régression linéaire lorsque la variable réponse est continue.

Dans l'enquête Subazur décrite plus haut, nous avons utilisé un modèle particulier de régression logistique fondé sur les équations d'estimations généralisées (modèle GEE (Zeger and Liang 1986)) qui permettent d'effectuer des analyses transversales sur des mesures répétées. Dans ce cas, l'unité statistique n'est pas le patient mais la « visite ». Pour un même

patient, les différentes visites sont considérées comme des observations dépendantes et la méthode prend en compte la corrélation qui existe entre les observations répétées chez ce dernier.

Pour l'analyse des données de la cohorte MANIF 2000, le modèle GEE a également été utilisé pour étudier les facteurs associés à l'observance aux ARV mesurée à un instant donné. Un modèle mixte a permis d'évaluer l'influence de la rétention en TSO sur les valeurs de la charge virale au cours du temps. Dans ce modèle, nous avons évalué l'impact des variables fixes mais aussi des variables dépendantes du temps (Carlin, Wolfe et al. 1999) sur la variable réponse. Le patient est considéré comme un « bloc » caractérisé par plusieurs observations au cours du temps. Pour cela, un effet aléatoire a été ajouté à la constante pour prendre en compte les corrélations intra-individuelles des mesures dans le modèle mixte. Tous les facteurs potentiellement associés à la variable réponse ont été testés comme des effets fixes dans les modèles mixtes univariés.

3. Les stratégies utilisées pour la modélisation

Pour tous les modèles de régression utilisés, mixtes ou linéaires, le modèle multivarié inclut toutes les variables qui atteignent un seuil de significativité $p \leq 0.25$ ou 0.20 (selon les études) dans l'analyse univariée. Ensuite, l'analyse utilise différents types d'approches basées sur l'élimination « backward » ou l'addition « forward » des variables dans le modèle pour identifier l'ensemble des variables indépendamment associées à la variable réponse ainsi que l'estimation ajustée des coefficients (régression linéaire) ou Odds Ratio (régression logistique) et leur intervalle de confiance à 95%. Les variables sont considérées comme des déterminants de la variable étudiée si le test statistique de nullité des coefficients donne un $p \leq 0.05$.

Dans l'étude VESPA, une régression logistique a permis l'analyse des données transversales sur les déterminants de la non-observance aux ARV. A ce modèle a été associée une analyse de sensibilité par la méthode du bootstrap (Efron, Halloran et al. 1996) afin de vérifier si l'échantillon des hommes était suffisamment comparable à celui des femmes. Elle a consisté à utiliser une série d'échantillons aléatoires réduits chez les hommes à la taille de celui des femmes afin de vérifier les estimations des Odds Ratio.

Toutes les analyses ont été réalisées grâce aux logiciels Stata 10.0, SPSS ou R.

<u>PARTIE 1</u> : L'observance aux ARV : « ce que l'usage de drogues nous raconte »

L'étude de la consommation de drogues chez un individu nécessitant une prise en charge médicale revient à mieux cerner son rapport au monde et aux soins qui lui sont proposés. C'est pourquoi la première partie consiste à mettre en évidence des données nouvelles quant à l'impact de la consommation de certaines substances sur l'observance aux antirétroviraux.

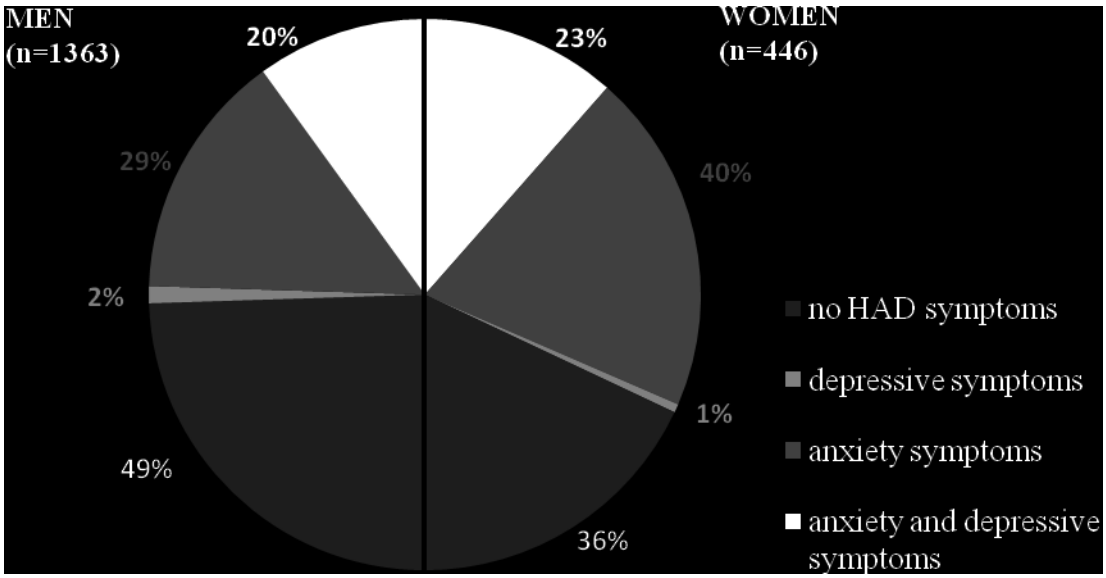
La première question de recherche qui nous est venue à l'esprit a été de savoir si la prise en charge de la dépendance aux opiacés pouvait permettre aux usagers de drogue d'atteindre un niveau d'observance aux ARV équivalent à celui des personnes abstinentes vis-à-vis des drogues. A travers une série d'analyses sur l'enquête VESPA ayant consisté tout d'abord à ajuster sur les déterminants connus de l'observance tels que les troubles psychiatriques, il nous est apparu que la consommation de benzodiazépines semblait problématique au regard de l'observance aux ARV chez les hommes. Suite à ce constat, nous avons exploré la présence de troubles anxieux chez ces personnes. Les benzodiazépines, connues pour leur effet anxiolytique, sont massivement prescrites en France et font l'objet de fréquents détournements de leur usage thérapeutique (Lagnaoui, Moore et al. 2001). Chez les usagers de drogue, l'utilisation de benzodiazépines s'insère dans un ensemble de pratiques addictives d'autant plus que le profil pharmacologique de ces molécules leurs confère un fort pouvoir toxicomanogène (Gonzales, Stern et al. 1992). L'objectif premier était donc d'étudier la relation entre consommation d'anxiolytiques (essentiellement des benzodiazépines) et observance aux antirétroviraux afin de mettre en évidence des carences dans la prise en charge des dépendances et son impact négatif sur l'efficacité des ARV. Pour ce faire, nous avons réalisé des classes de patients selon leur profil anxieux et leur consommation d'anxiolytiques. Fortuitement, il s'est avéré que l'impact de la consommation d'anxiolytiques, essentiellement représentés par les benzodiazépines, avait un impact opposé sur l'observance aux ARV chez les hommes et chez les femmes. Les hommes consommant ces anxiolytiques présentaient une moins bonne observance que ceux qui n'en consommaient pas alors que chez les femmes la prise de benzodiazépines avait un effet protecteur vis-à-vis de l'observance aux ARV.

ARTICLE 1 : « Le poids des comorbidités psychiatriques et de leur diagnostic chez les femmes infectées par le VIH : Impact de l'anxiété sur l'observance aux antirétroviraux (étude ANRS-EN12-VESPA) »

Référence : Roux P., Carrieri M.P., Michel L., Fugon L., Marcellin F., Spire B. (2009). "The burden of psychiatric comorbidities and their screening in HIV-infected women:The role of anxiety symptoms on adherence to HAART (ANRS-EN12-VESPA study)." J Clin Psychiatry
(Voir Annexe p.126)

Résumé (Roux, Carrieri et al. 2009)
Les comorbidités psychiatriques sont connues pour avoir un impact négatif sur l'observance aux ARV chez les patients infectés par le VIH et pour affecter les hommes et les femmes différemment. Aujourd'hui, une controverse existe sur l'idée que les femmes sont plus à risque de progression du VIH ou de non observance aux ARV. L'étude VESPA ayant consisté à inclure un échantillon représentatif de patients infectés par le VIH nous donne l'opportunité d'évaluer si les troubles psychiatriques influencent différemment l'observance aux ARV chez les hommes et les femmes, en particulier l'anxiété.
Cette enquête transversale nationale s'est déroulée en 2003 et a permis de recruter 4,963 patients infectés par le VIH par un échantillonnage aléatoire réalisée auprès des médecins de 102 hôpitaux français (voir chapitre « Source des données »). Nous avons sélectionné uniquement les patients traités par ARV ayant des données complètes sur l'observance au traitement et l'évaluation des troubles psychiatriques (446 femmes and 1363 hommes). L'observance aux ARV a été mesurée par un indicateur validé utilisant un cut-off à 100% afin de minimiser le biais de désirabilité. La non-observance a été déclarée par 42% des femmes et 39% des hommes. Les symptômes d'anxiété et de dépression ont été évalués à travers l'échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression). La prévalence de l'anxiété était de 63% chez les femmes et 49% chez les hommes alors que celle de la dépression de 24% chez les femmes et 22% chez les hommes (figure 1).

Figure 1. Prévalence des symptômes dépressifs et anxieux parmi les homes et les femmes dans l'étude ANRS-EN12-VESPA grâce à l'échelle de mesure HAD.



Après l'analyse multivariée (tableau 1), basée sur un modèle de régression logistique, nous avons identifié des facteurs communs de non observance aux ARV. Les patients jeunes, migrants, présentant une consommation excessive d'alcool, ayant déclaré avoir des effets indésirables et ayant un emploi sont apparus moins observants au traitement. De tels facteurs sont couramment retrouvés comme déterminants de l'observance aux ARV dans différents contextes, particulièrement chez des populations vulnérables pour lesquelles l'observance peut être compromise par des barrières socio-économiques et des comorbidités psychiatriques. De façon intéressante, les symptômes anxieux restent associés à la non observance aux ARV chez les hommes ayant reçu (OR95%CI=1.5[1.1-2.1]) ou non (OR95%CI=1.5[1.2-2.0]) des anxiolytiques alors que les femmes présentant des symptômes anxieux mais ayant reçu des anxiolytiques ont la même observance que celles qui n'ont aucun symptôme anxieux. Pour tester si ces résultats sont attribuables au fait que l'échantillon de femmes est plus petit que celui des hommes, nous avons réalisé une analyse de sensibilité chez les hommes en utilisant un échantillon de la même taille que celui des

femmes (n=446) et avons estimé les OR par la méthode du bootstrap. Cette approche a permis de confirmer nos résultats trouvés dans l'échantillon entier des hommes.

Tableau 1. Facteurs indépendamment associés à la non observance aux ARV dans un échantillon représentatif de personnes infectées par le VIH en France recevant des ARV, ANRS-EN12-VESPA (n =1809; 2003)

	Femmes (n=446)		Hommes (n=1363)	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Age (years)	0.95 (0.92-0.97)	<0.001	0.96 (0.94-0.97)	<0.001
Being a migrant	1.82 (1.12-2.97)	0.02	1.51 (1.06-2.14)	0.02
Living in a stable relationship	0.58 (0.36-0.96)	0.03	0.58 (0.42-0.79)	0.001
Being employed	1.83 (1.19-2.81)	0.006	1.33 (1.03-1.72)	0.03
Alcohol abuse (CAGE)	4.05 (1.94-8.44)	<0.001	2.02 (1.44-2.84)	0.001
Anxiety symptoms (HAD_A) and anxiolytic consumption (AXT)				
HAD_A - (ref)	1		1	
HAD_A + and AXT +	1.08 (0.59-2.00)	0.80	1.54 (1.09-2.19)	0.02
HAD_A + and AXT -	1.73 (1.05-2.84)	0.02	1.53 (1.18-1.99)	0.002
Self-reported side effects	1.77 (1.10-2.84)	0.02	1.35 (1.03-1.77)	0.03

OR: Odds Ratio; IC: Intervalle de confiance à 95%; HAD_A -: pas de symptômes anxieux ; HAD_A +: symptômes anxieux ; AXT-: pas de consommation d'anxiolytiques; AXT+: consommation d'anxiolytiques

Il est connu que la survenue de troubles anxieux est plus fréquente chez les femmes atteintes de dépression sévère comparé aux hommes (Marcus, Kerber et al. 2008). De plus, celles-ci sont plus sensibles que les hommes aux effets pathogènes d'un faible soutien social au commencement d'une dépression sévère, ceci pouvant être accentué par l'impact social du VIH. Confirmant les résultats d'une étude antérieure, les femmes présentant une consommation excessive d'alcool se sont avérées être plus à risque de non observance et nous trouvons une tendance linéaire significative ($p<10^{-3}$) lorsque nous comparons les hommes (OR95%CI=2.1[1.5-2.9]) ou les femmes déclarant un abus d'alcool (OR95%CI=3.7[2.0-7.1]) avec les individus qui ne présentent pas de consommation excessive d'alcool. Concernant la question initiale sur les motifs de consommation des anxiolytiques, il est intéressant de noter dans l'analyse univariée que les hommes qui consomment ces psychotropes semblent, à la différence des femmes, être moins observants que ceux qui ne consomment pas. Ainsi, l'association entre anxiolytiques et observance aux ARV va dans le sens opposé lorsque nous comparons hommes et femmes. Les femmes ayant consommé des anxiolytiques au cours des 6 derniers mois déclarent un niveau d'observance presque

équivalent à celui des femmes ne présentant pas de troubles anxieux. A l'inverse, les hommes ayant consommé des anxiolytiques au cours des 6 derniers mois sont plus à risque de non-observance, qu'ils soient identifiés comme anxieux ou non.

L'une des questions que nous pouvons nous poser au vu de ces résultats est de savoir si la prise d'anxiolytiques est déterminée par les mêmes motifs et surtout si cette consommation se fait dans un cadre médicalisé ou si elle provient d'une automédication. Il semble difficile de répondre à cette question étant donné que nous n'avons pas suffisamment de détails sur la prescription d'anxiolytiques ou le détournement de ces derniers. En revanche, une piste de recherche nous est donnée par le fait que la majorité des anxiolytiques utilisés par les patients sont des benzodiazépines (BZD) et qu'il semblerait que la population des hommes soit plus caractérisée par un profil de consommation addictif de BZD, en dehors d'un suivi psychosocial adapté (Demyttenaere, Bonnewyn et al. 2008). Dans la sous-population de patients atteints de troubles anxieux, les résultats préliminaires montrent que la consommation de BZD est associée à une réduction des symptômes dépressifs chez les femmes mais pas chez les hommes. Ces données confirment l'existence d'un lien étroit entre les symptômes associés à l'anxiété et ceux de la dépression, et de ce fait montrent la difficulté du diagnostic différentiel des symptômes anxieux et dépressifs chez les femmes infectées par le VIH (Means-Christensen, Sherbourne et al. 2006). Parallèlement, il est connu que l'expérience de la discrimination chez les femmes est à l'origine de situations anxiogènes, et par voie de conséquence entraine la survenue de troubles anxieux (Lindstrom 2008). Ce lien entre vulnérabilité sociale et troubles psychiatriques est plus marqué chez les femmes que chez les hommes (Kendler, Myers et al. 2005; Vanable, Carey et al. 2006).

De plus, une étude sur un échantillon de patients de l'assurance de santé Medicaid de New-York a montré que les femmes atteintes de dépression recevant à la fois des soins psychiatriques et des antidépresseurs ont une meilleure observance aux ARV que celles recevant seulement des soins psychiatriques (Turner, Laine et al. 2003).

Les interventions pour améliorer l'observance des patients infectés par le VIH devraient être ajustées selon le genre du patient; pour les femmes infectées par le VIH traitées par ARV, de telles mesures devraient inclure des entretiens psychosociaux orientés et un meilleur diagnostic accompagné de soins adaptés pour l'anxiété et l'abus d'alcool, pour les personnes

présentant un problème de consommation addictive une prise en charge adaptée autour de la consommation de drogues ou médicaments détournés devrait être proposée.
Ainsi, il nous est apparu intéressant d'approfondir l'influence de la prise en charge de la dépendance aux opiacés dans la population de la cohorte MANIF 2000 (voir chapitre « Source des données ») ainsi que la poursuite de pratiques d'injection sur l'observance aux ARV.

ARTICLE 2 : « L'impact de la méthadone ou de la buprénorphine et de la persistance de l'injection sur l'observance aux antirétroviraux : résultats de la cohorte MANIF 2000 »

Référence : Roux P., Carrieri M.P., Villes V., Dellamonica P., Poizot-Martin I., Ravaux I. & Spire B. (2008) « The impact of methadone or buprenorphine treatment and ongoing injection on highly active antiretroviral therapy (HAART) adherence: evidence from the MANIF2000 cohort study. » Addiction 103(11): 1828-36. (Voir Annexe p.129)

Résumé (Roux, Carrieri et al. 2008)

Objectifs : Peu d'études ont montré l'impact de la méthadone et de la buprénorphine sur l'observance aux antirétroviraux (ARV) à long terme. C'est pourquoi cette étude vise à évaluer si les TSO permettent d'assurer une meilleure observance aux ARV chez les patients infectés par le VIH par voie toxicomane.
Matériel et méthodes : Les données ont été recueillies sur 276 patients (n=1558 visites) de manière longitudinale sur l'observance aux ARV, les TSO et les comportements des patients ayant initié un traitement antirétroviral. L'étude a été menée dans différents services hospitaliers auprès de patients recevant des soins externes pour leur VIH, à Marseille, Avignon, Nice et en Ile de France. A chaque visite, les patients ont été classés selon le type de traitement de substitution reçu et la persistance des pratiques d'injection de drogues. Les patients n'ayant déclaré aucune pratique d'injection et ne recevant aucun traitement de substitution pendant toute la période de l'étude ont été considérés comme « abstinents » et utilisés comme groupe de référence. Un modèle statistique logit basé sur la technique du GEE a été utilisé pour identifier les déterminants de la non-observance aux ARV.

Résultats : Les patients ont été décrits selon qu'ils étaient traités pour leur dépendance aux opiacés et selon leurs pratiques d'injection (tableau 2).

Tableau 2. Distribution des visites selon l'exposition aux TSO et les pratiques d'injection (N=1558 visites, cohorte MANIF 2000)

	Pas de TSO	Méthadone	Buprénorphine
Injection	43	53	81
Pas d'injection	319	106	294
Abstinents de l'injection et de TSO	662	-	-

Après avoir ajusté l'analyse sur les facteurs de non-observance déjà connus tels que la consommation d'alcool, la dépression et les effets indésirables, les patients substitués ayant cessé les pratiques d'injection présentent un niveau d'observance comparable au groupe de référence (tableau 3). Les patients déclarant pratiquer l'injection, substitués ou non, ont respectivement deux et trois fois plus de risque d'être non-observants comparé aux patients abstinents (p<0.01 avec une tendance linéaire). La durée du traitement de substitution sans injection est significativement associée à un succès virologique.

Tableau 3. Facteurs prédictifs de la non-observance aux ARV chez des patients VIH+ infectés par voie intraveineuse (Cohorte MANIF 2000, N=276 individus, 1558 visites)[$]

	Nb. de visites (%) ou Médiane[IQR]	Nb. de patients	OR [95%CI]
Exposition aux TSO et injection[§!]			
Abstinents pendant tout le suivi	662 (42.5)	106	1
Buprénorphine et pas d'injection	294 (18.9)	104	1.0 [0.6-1.6]
Méthadone et pas d'injection	106 (6.8)	37	1.0 [0.5-1.8]
Pas de TSO et pas d'injection	319 (20.5)	85	1.4 [0.9-2.2]
Buprénorphine et injection	81 (5.2)	42	2.3 [1.2-4.4]
Méthadone et injection	53 (3.4)	29	2.2 [1.1-4.5]
Pas de TSO et injection	43 (2.8)	26	3.3 [1.4-8.1]
Symptômes dépressifs[§¤]			
Oui	659 (44.8)	190	1.4 [1.1-1.9]
Non	813 (55.2)	209	1
Consommation mensuelle d'alcool[§¤]	3.8 [1.5-45.0]		1.19 [1.10-1.28]
Nombre d'effets secondaires perçus[§]	3 [1-6]		1.07 [1.02-1.12]

[$] Non-observance déclarée dans 650 visites (41.7% visites)
[§] dans les 6 mois précédant la visite
[!] Linear trend p<0.01 across abstinent, not injecting during OST, injecting during OST and active injection

Conclusions : Aussi bien l'accès aux TSO que leur efficacité contribue à améliorer l'observance aux ARV chez les patients infectés par le VIH par voie intraveineuse. Ces résultats appuient fortement le besoin d'un plus large accès aux TSO, particulièrement dans les pays développant l'accès aux ARV et pour lesquels l'épidémie de VIH concerne essentiellement la population d'usagers de drogues.

Il est important de souligner que les patients substitués mais déclarant s'être injecté des drogues au cours des 6 derniers mois ont une meilleure observance aux ARV que ceux qui ne reçoivent aucun TSO et qui continuent à pratiquer l'injection. Ainsi, l'arrêt de l'injection chez les patients substitués, bien que souvent décrite comme un des critères principaux de stabilisation, n'apparaît pas comme contre-indiqué à la mise sous ARV et ne doit pas comme il se pratique couramment être une condition discriminant l'accès aux ARV. Cette information est cruciale pour s'opposer à la croyance récurrente des soignants selon laquelle les injecteurs ne sont pas capables de prendre leur traitement ARV comme indiqué par le médecin. L'arrêt de l'injection est un processus qui peut être très long, qui nécessite souvent des ajustements, notamment de dosages (Strain, Stitzer et al. 1993), dont l'objectif peut être déplacé vers des mesures de limitations des dommages liés à l'injection (Stoltz, Wood et al. 2007).

Il avait déjà été montré que lorsque les usagers de drogue accèdent aux ARV et atteignent un niveau d'observance suffisant, ils présentent des résultats immuno-virologiques identiques aux personnes non UDVI (Wood, Montaner et al. 2003). De plus, il a été montré que le respect des recommandations cliniques par les médecins vis-à-vis des usagers de drogue est associé à de meilleurs résultats en termes d'amélioration de la santé de ces populations (Wood, Kerr et al. 2008).

En observant de plus près la prise d'anxiolytiques, ou l'accès aux traitements de la dépendance aux opiacés, nos résultats ont montré que l'accès à des soins adaptés reste un des facteurs principaux de l'observance aux ARV, aussi bien dans l'étude longitudinale MANIF 2000 que dans l'enquête transversale et représentative VESPA (Roux, Carrieri et al. 2008; Roux, Carrieri et al. 2009). Du moins, il est possible d'avancer que l'observance thérapeutique et l'accès aux traitements semblent intimement liés et l'aide à l'observance ne pourrait se limiter à vouloir modifier les « comportements » du patient ou sa capacité à

recevoir les soins en amont de la mise sous traitement. Ici, les résultats de l'enquête VESPA ainsi que ceux de l'étude MANIF 2000 corroborent l'idée initialement avancée par notre équipe selon laquelle l'observance est une donnée dynamique qui ne peut être anticipée par une approche prédictive (Spire, Duran et al. 2002). Des effets inattendus et imprévisibles surviennent lorsqu'un patient entre dans une démarche de soins et accepte d'être mis sous traitement. C'est pourquoi il est difficile de prédire selon les critères disponibles avant la mise sous traitement si le patient sera observant ou non et quelles seront les conséquences sur sa santé en général. Ainsi, les études sur l'observance amènent à explorer les circonstances de ces « comportements » de non observance tout au long du suivi du patient.

Dans le cas du VIH, les traitements sont de plus en plus efficaces et « pardonnants ». Cette dernière caractéristique implique que la prise de telles molécules peut pardonner plus facilement au patient en termes d'efficacité et de résistance si ce dernier n'est pas pleinement observant. Au regard de cette évolution positive des traitements, les recherches sur l'observance peuvent encore nous apporter des éléments de réponse concernant la complexité de la mise à disposition de ces molécules. Bien que le médecin doive rester attentif à la relation intime du patient à son traitement, cette « pardonnance » des traitements peut lui laisser une marge de sécurité pour mieux saisir le ressenti du patient et peut être mieux prévenir des risques d'interruptions thérapeutiques plus graves. L'expression du patient face à une inadéquation des soins peut se manifester à travers la manière dont le patient façonne sa relation au traitement, à travers l'évaluation de l'observance thérapeutique. D'ailleurs, en observant de plus près le patient et sa capacité à respecter la prescription du médecin, dans le cas du VIH, à travers un auto-questionnaire qui nous donne un pourcentage d'observance, il nous apparaît plus clairement que les facteurs qui déterminent les actions de non-observance surviennent tout au long du suivi et sont souvent le reflet d'une prise en charge incomplète.

Comme nous l'avons vu dans cette première partie, l'observance aux ARV ne peut se concevoir en dehors de la prise en charge des autres pathologies qui touchent un patient donné, infecté par le VIH. Les études antérieures ont montré que l'observance était un phénomène dynamique, qui ne peut être envisagée à travers l'étude des facteurs prédictifs

(Spire, Duran et al. 2002). C'est la raison pour laquelle les travaux qui ont jalonné ma recherche se sont intéressés à cette population particulière de personnes infectées par le VIH et affectées par d'autres pathologies telles que l'hépatite C et les troubles psychiatriques ou la dépendance aux opiacés. Les résultats donnent des pistes pour la recherche en santé publique afin d'optimiser la prise en charge de ces comorbidités et surtout montrent que lorsque la prise en charge est adaptée à la population concernée les résultats en termes d'efficacité des soins sont bien meilleurs. Le paradigme qui reposait sur la nécessité de traiter la population dite « d'usagers de drogue » une fois leur problème de consommation de drogue résolu s'est déplacé vers l'idée de rendre accessible les ARV à toute personne ayant les indications cliniques au traitement en y associant une prise en charge globale comprenant celle de la dépendance aux opiacés et des comorbidités. Nous l'avons clairement montré à travers l'effet sur l'observance aux ARV de la prise en charge de l'anxiété chez les femmes dans l'enquête VESPA (Roux, Carrieri et al. 2009) et de l'accès aux TSO dans MANIF 2000 (Roux, Carrieri et al. 2008). Le contexte social, culturel ou économique de la prise en charge des personnes infectées par le VIH a souvent été avancé comme une barrière à l'accès aux ARV en raison des risques de non-observance au traitement (Mills, Nachega et al. 2006). Pourtant, aujourd'hui, de nombreuses études montrent qu'à travers un accès aux ARV adapté aux populations concernées l'observance n'est pas compromise par des facteurs sociaux ou économiques comme le montre une étude menée en zone rurale au Cambodge (Spire, Carrieri et al. 2008). En 2004, la commission chargée des réponses humanitaires, siégeant à Genève, dans le cadre du *Sphere Project* avait émis des réticences à rendre accessible les ARV pour les populations de personnes déplacées ou les camps de réfugiés[28]. Aujourd'hui, nombre d'études montrent que la mise à disposition des ARV dans des situations d'urgence telles que des zones de conflits intenses en Ouganda (Olupot-Olupot, Katawera et al. 2008; Kiboneka, Nyatia et al. 2009) ou des camps de réfugiés en Nouvelle-Zélande (Nisbet, Reeve et al. 2007) a des effets tout à fait bénéfiques sur la santé de ces populations. Une autre expérience menée par Médecins Sans Frontières (MSF) au Rwanda auprès d'enfants infectés par le VIH a montré que la mise en place d'un programme

[28] Steering Committee for Humanitarian Response. The Sphere project: humanitarian charter and minimum standards in disaster response Geneva: Sphere Project, 2004: www.humanitarianinfo.org/IMToolbox/10_Reference/Sphere_Guidlines_2004/2004_English_Sphere.pdf.

d'accès aux ARV intégrant la participation d'infirmières permettait de traiter efficacement ces populations vulnérables (van Griensven, De Naeyer et al. 2008).
De même, l'équipe de F.L Altice de l'université de Yale a mis en évidence les bénéfices de programmes d'accès aux ARV pour des populations défavorisées et plus particulièrement des usagers de drogue en situation précaire. L'un de ces programmes consistaient à dispenser de manière supervisée les ARV dans un centre où étaient conjointement accessibles méthadone et programme d'échange de seringues (Altice, Mezger et al. 2004). C'est ce que nous avons souligné dans notre article sur l'effet d'une prise en charge globale des usagers de drogues (concourant à une meilleure rétention en TSO) sur la charge virale des patients infectés par le VIH (Roux, Carrieri et al. 2009). De manière inattendue, cette dernière découverte concernant l'impact de la rétention en TSO sur l'indétectabilité de la charge virale indépendamment de l'observance aux ARV a suscité un questionnement important sur la pertinence de notre outil de mesure de l'observance.

Se limiter à l'étude de l'observance thérapeutique éloigne tous les bénéfices de l'accès aux traitements qui en soi ont un effet positif sur tout un ensemble de paramètres. Une étude récente a montré que le pourcentage de médicaments choisi pour considérer l'individu observant ou non n'est pas adapté à toutes les populations de patients. En effet, chez certains patients présentant un niveau d'observance suboptimal (en dessous du seuil requis), les bénéfices du traitement en termes d'espérance de vie sont visibles entre 50 et 100% (Braithwaite, Roberts et al. 2009) alors que la mesure la plus courante de l'observance aux antirétroviraux applique un seuil souvent supérieur à 90% (Yasuda, Miller et al. 2004; Nieuwkerk and Oort 2005). Dans une autre étude sur des patients en traitement ARV contenant un analogue non nucléosidique, il est dit que d'un côté même avec une observance à 100% seulement 75% des patients atteignent une charge virale indétectable mais que d'autre part, une observance supérieure ou égale à 50% est associée à un succès virologique (Nachega, Hislop et al. 2007).

L'outil de mesure de l'observance aux ARV communément utilisé ne permet pas de décrire le type de pratiques de non-observance, doses oubliées, sautées ou interruptions prolongées. Pourtant, l'impact de chaque type de non-observance aux ARV n'a pas le même effet

immuno-virologique telle que l'étude de Parienti et al le montre (Parienti, Das-Douglas et al. 2008). A durée d'interruption égale, une interruption continue de traitement a un impact plus grave qu'une interruption faite de sauts de prises.

Ces données révèlent la fragilité de l'outil de mesure de l'observance couramment utilisé. Il se base sur la passation d'un auto-questionnaire basé sur une série d'items concernant la prise des médicaments par le patient au cours des 4 derniers jours ou du dernier mois (Gifford, Bormann et al. 2000; Reynolds, Sun et al. 2007). Les nombreuses études sur la validation d'un tel outil ont permis de l'améliorer au fil du temps afin de le rendre facile d'utilisation pour la pratique clinique mais surtout fiable pour l'évaluation la plus juste possible de l'observance. Une étude récente a montré une bonne corrélation entre un nouvel outil abrégé basé sur deux questions seulement et la réponse virologique (Glass, De Geest et al. 2008). Pour ce qui est de la fiabilité de ces outils, ils restent sujets à un biais de désirabilité qui dans le cas du VIH tend à surestimer le niveau d'observance des patients (Liu, Golin et al. 2001). De plus, d'un point de vue qualitatif, les questionnaires basés sur l'auto-déclaration ne permettent pas de mesurer en détail les mouvements précis du niveau d'observance, en termes d'interruptions prolongées, d'oublis sporadiques ou de sauts de prise volontaires de même qu'ils ne détaillent pas le moment de la prise des médicaments (Liu, Miller et al. 2007). Il est possible, à travers une seule question sur le type d'interruption survenue, de mieux comprendre l'observance du patient. En revanche, il est important d'adapter les questions à la population concernée grâce à la validation du questionnaire dans différents contextes. En effet, les études épidémiologiques utilisent des outils validés sur de grandes populations. Pourtant, il existe des sous-populations qui bien que plus vulnérables au VIH, sont souvent exclues de ces enquêtes car elles présentent des particularités qui les rendent difficiles d'accès, tels que les croyances religieuses qui stimulent leurs pratiques, l'absence de domicile fixe ou encore le contexte politique dans lequel elles se trouvent (Maisels, Steinberg et al. 2001), comme nous l'avons vu plus haut.

Bien sûr la "soif de généralité" conduit à une attitude "dédaigneuse" à l'égard des cas particuliers[29]. Ainsi, l'évaluation de l'observance présente beaucoup d'insuffisances et ne peut être considérée comme une condition sine qua non de l'accès aux traitements.

En effet, l'accès aux ARV permet de réduire des pratiques d'injection comme cela a été montré dans l'étude MANIF 2000 (Carrieri, Moatti et al. 1999). Concernant l'accès aux TSO, son impact s'est révélé être bénéfique sur l'observance aux ARV même en dehors d'un arrêt complet des pratiques d'injection (Roux, Carrieri et al. 2008). Cependant, une étude récente issue de la cohorte suisse de 8660 patients infectés par le VIH montre que la poursuite de l'injection de drogue est un obstacle important à la mise sous ARV et au succès virologique (Weber, Huber et al. 2009).

Ayant eu à travers ces résultats la confirmation que l'accès aux TSO pour cette population de personnes infectées par le VIH et dépendantes aux opiacés était une étape fondamentale à une prise en charge globale et efficace contre la progression du VIH, nous avons poussé plus loin la question de l'impact des TSO sur des critères immuno-virologiques tels que la charge virale. La durée en TSO pour un usager de drogue est souvent utilisée comme preuve d'efficacité du système de prise en charge, il s'agit comme nous l'avons vu en introduction de la rétention en traitement. Cette durée pendant laquelle le patient est suivi de manière relativement régulière est-elle corrélée à une amélioration des critères biologiques vis-à-vis du virus ?

PARTIE 2 : La rétention ou persistance en traitement, un indicateur supplémentaire de l'adéquation du modèle de prise en charge

Ainsi, la mesure de l'observance comme un indicateur (ou proxy) de l'efficacité des soins semble insuffisante pour suivre en détail la relation du patient à son traitement. C'est pourquoi les objectifs de l'article suivant tentent d'apporter une dimension supplémentaire à l'étude de l'observance, en complétant la dimension absente de la mesure de l'observance qui est celle basée sur le temps et les aspects dynamiques qu'il révèle. Nous nous sommes

[29] Termes empruntés à Wittgenstein dans « Investigations philosophiques », 1953, trad. fr. 1961, rééd. Gallimard, coll. « Tel », 1986.

intéressés à la persistance en traitement appelée rétention dans le cas des TSO et son impact sur les critères immuno-virologiques des patients traités par ARV.

ARTICLE 3 : « La rétention en traitement de substitution aux opiacés: un déterminant majeur du succès virologique à long terme chez les usagers de drogue infectés par le VIH et traités par ARV »

Référence : Roux, P., M. P. Carrieri, et al. (2009). "Retention in Opioid Substitution Treatment: A Major Predictor of Long-Term Virological Success for HIV-Infected Injection Drug Users Receiving Antiretroviral Treatment." Clin Infect Dis 49(9): 1433-40. (Voir Annexe p.138)

Résumé (Roux, Carrieri et al. 2009)

Objectifs: L'impact positif des traitements de substitution aux opiacés (TSO) chez les personnes dépendantes aux opiacés et infectées par le VIH a été largement documenté, tout particulièrement au regard de l'observance aux ARV. Nous avons utilisé les données longitudinales de 5 ans de suivi de la cohorte MANIF 2000, constituée de personnes infectées par le VIH par voie toxicomane, afin d'identifier les facteurs associés au succès virologique à long terme.

Design: Les données ont été recueillies tous les 6 mois dans des services hospitaliers spécialisés dans la prise en charge des personnes VIH+ en France. Nous avons ensuite sélectionné tous les patients recevant des ARV depuis au moins 9 mois et ayant bénéficié de TSO (méthadone ou buprénorphine) au moins une fois pendant leur suivi sous ARV (N=113 patients, 562 visites).

Méthodes: Un modèle logistique mixte a été utilisé pour identifier les déterminants d'un succès virologique à long-terme, défini comme avoir une charge virale indétectable après au moins 9 mois de traitement ARV. Afin d'approfondir notre analyse sur l'impact des TSO sur la charge virale, nous avons construits trois modèles multivariés qui sont présentés dans le tableau 4 :

- Le modèle 1 a consisté à étudier comme variable relative aux TSO, la rétention en TSO indifférenciée selon le type de médicament (buprénorphine ou méthadone).
- Le modèle 2 a inclus seulement le type de TSO pris par le patient, buprénorphine ou méthadone (sans notion de durée mais seulement une notion d'exposition).
- Le modèle 3 a également considéré la rétention en TSO, avec la particularité d'avoir distingué rétention à la buprénorphine et rétention à la méthadone.

Résultats: A la première visite, 53 patients étaient sous buprénorphine, 28 sous méthadone et 32 n'avaient aucun TSO. La durée médiane de rétention en TSO était de 25[3-42] mois et le pourcentage de visites au cours desquelles les patients déclarent être observants est de 48.4%. Dans chacun des modèles utilisés pour étudier l'impact de la prise en charge par TSO sur la charge virale, il est intéressant de noter que l'analyse multivariée modifie très peu les coefficients des déterminants déjà connus du succès virologique à long-terme tels que l'observance aux ARV et la réponse précoce aux ARV. A noter que lorsque l'on découpe la variable observance aux ARV en différentes classes, il ressort que les interruptions de traitement (OR=0.2 ; $p<0.02$) ont un impact plus négatif sur la charge virale que les simples doses manquées (OR=0.5 ; $p<0.05$).

Globalement, les 3 modèles du tableau 4 montrent que l'exposition aux TSO, en tenant compte de la durée ou non, est associée à un succès virologique. Le résultat principal de cette étude est présenté dans le modèle 1 dans le quel la rétention en TSO s'est avérée significativement associée au succès virologique à long-terme (OR[95%CI]=1.20[1.09-1.32] pour 6 mois de plus). En observant de plus près l'influence de la buprénorphine et de la méthadone, les résultats du modèle 3 montrent que la méthadone (OR[95%CI]=1.28[1.13-1.45] pour 6 mois de plus) semble plus efficace sur la charge virale que la buprénorphine (OR[95%CI]=1.14[1.02-1.28] pour 6 mois de plus).

Tableau 4. Facteurs prédictifs du succès virologique à long-terme chez des personnes VIH+ infectées par usage de drogue par voie IV recevant des ARV et ayant une indication pour un TSO (Cohorte MANIF 2000, N=113, 562 visites)

Variable	Analyse multivariée					
	Modèle 1[1]		Modèle 2[2]		Modèle 3[3]	
	aOR (95% CI)	p-value	aOR (95% CI)	p-value	aOR (95% CI)	p-value
Rétention en TSO[a]	1.20 (1.08-1.32)	$<10^{-3}$	-	-	-	-
Type de TSO						
Aucun (ref)	-	-	1		-	-
Buprénorphine	-	-	1.81 (0.82-4.00)	0.14	-	-
Méthadone	-	-	3.91 (1.48-10.33)	0.006	-	-
Rétention en TSO						
Buprénorphine[a]	-	-	-	-	1.14 (1.02-1.28)	0.03
Méthadone[a]	-	-	-	-	1.28 (1.13-1.45)	$<10^{-3}$
Réponse virologique précoce	4.97 (1.82-13.59)	0.002	4.33 (1.70-11.04)	0.002	5.20 (1.91-14.16)	0.001
Observance aux ARV						
100 % (ref)	1		1		1	
Doses manquées	0.57 (0.33-1.00)	0.05	0.56 (0.32-0.96)	0.04	0.55 (0.31-0.96)	0.03
Interruption(s)	0.21 (0.06-0.72)	0.01	0.23 (0.07-0.78)	0.02	0.21 (0.06-0.72)	0.01

[a] pour 6 mois de plus

[1] modèle 1 : inclut la variable rétention en TSO (durée sans interruption) sans distinction entre buprénorphine et méthadone

[2] modèle 2 : inclut seulement le type de TSO pris par le patient (sans notion de durée)

[3] modèle 3 : inclut la variable rétention en TSO (durée sans interruption) en fonction du type de TSO (buprénorphine ou méthadone)

Conclusions: Des soins adaptés pour la dépendance aux opiacés pendant un traitement ARV délivrés à travers un modèle de prise en charge multidisciplinaire peuvent assurer une réponse virologique durable. Plus généralement, plus tôt les TSO sont proposés aux usagers de drogue par voie intraveineuse (UDVI) infectés par le VIH à travers un cadre de soins adapté, plus grande est la probabilité d'obtenir une observance aux ARV élevée ainsi qu'une réponse virologique durable. Cette donnée nouvelle constitue un argument majeur pour les pays où l'épidémie de VIH concerne majoritairement les UDVI et où l'accès aux TSO est limité.

A travers les résultats de cette étude, nous avons émis plusieurs hypothèses sur le lien réel entre rétention en TSO et charge virale indétectable. En d'autres termes, la rétention en TSO apparaissant comme un facteur important de la réponse virologique à long terme, ne serait-elle pas plutôt un proxy d'une observance meilleure que notre outil de mesure n'aurait pas permis pas de mettre en évidence ? Pour y répondre, nous avons tenté d'utiliser différentes méthodes de mesure de l'observance telle qu'un cut-off différent à 80% d'observance, ou en

le décomposant en différents types de non observance tels que les doses manquées et les interruptions de traitement caractérisées par une durée prolongée d'arrêt de traitement. Il est aujourd'hui connu que les interruptions de traitement chez les patients VIH ont un impact négatif sur les résultats immuno-virologiques (Pai, Lawrence et al. 2006). Malgré toutes ces analyses supplémentaires, la rétention en TSO restait associée à une meilleure réponse virologique. L'hypothèse selon laquelle l'influence d'une meilleure rétention en TSO (reflet d'un suivi qui correspond mieux aux attentes de la personne) agit sur une dimension de l'observance aux ARV que notre outil de mesure ne pourrait pas déceler a été écartée. Celle que nous avons retenue consiste à dire que le suivi régulier des patients infectés par le VIH et dépendants aux opiacés dans un cadre de soins adaptés à leurs problématiques permet l'amélioration des critères immuno-virologiques. En effet, la durée en traitement de substitution aux opiacés, qu'elle soit continue ou discontinue, a un impact positif sur la réponse virologique aux ARV. Ainsi, ce résultat montre que la rétention en traitement de substitution aux opiacés même chez des patients n'ayant pas atteint le seuil d'observance aux ARV requis a un impact sur l'efficacité du traitement en termes de réponse virologique. Cette information conforte notre hypothèse de l'importance du cadre de prise en charge qui doit assurer un maintien du patient en traitement et elle est appuyée par la comparaison entre méthadone et buprénorphine. En effet, nos résultats montrent que la méthadone qui nécessite une initiation en centre spécialisé, offrant une prise en charge multidisciplinaire, est plus efficace que la buprénorphine qui peut être initiée par un médecin de ville comme nous l'avons décrit en introduction. Autrement dit, parallèlement à la responsabilité du patient dans la prise de ses traitements, de nombreuses études ont montré l'impact du cadre de prise en charge sur l'observance aux ARV. Du fait de l'efficacité reconnue d'une prise en charge globale (ou pluridisciplinaire) incluant un suivi régulier de la dépendance aux opiacés, le niveau d'observance du patient doit être mis en regard de la qualité des soins qui lui sont proposés.

Ces données corroborent les conclusions développées dans la revue de Malta et al. sur l'observance aux ARV chez les usagers de drogue dans laquelle les auteurs tentent de répondre à la question : « Les inquiétudes autour de la non-observance aux ARV des usagers de drogue sont-elles justifiées ? » (Malta, Strathdee et al. 2008). A travers un état des lieux des études sur l'observance aux ARV des usagers de drogue, Malta et al. montrent que ces

patients déclarent avoir été observants pour près de la moitié d'entre eux lorsqu'ils sont des usagers de drogue actifs, comme nous l'observons dans notre étude MANIF 2000, et pour près de 80% chez les anciens consommateurs de drogue (Hinkin, Barclay et al. 2007). De même, les résultats d'un essai clinique confirment que la moitié des usagers de drogue atteignent un niveau élevé d'observance aux ARV lorsqu'ils sont auto-administrés et que ce pourcentage augmente jusqu'à 76% dans le cas de traitements supervisés (Altice, Mezger et al. 2004). Les résultats d'observance aux ARV des essais cliniques randomisés, généralement meilleurs que ceux des études observationnelles, peuvent paraitre surprenants montrant que 75% des patients inclus atteignent le niveau d'observance requis (Wagner 2003; Altice, Maru et al. 2007; Semba, Ricketts et al. 2007). Ces essais ne reflètent pas exactement la réalité du terrain car les inclusions des patients sont basées sur des critères d'éligibilité stricts, une volonté du patient à participer et un accompagnement soutenu du patient pour des raisons expérimentales (Purcell, Metsch et al. 2004). Pourtant, à travers de nombreuses études longitudinales, il a été montré que des interventions opérationnelles peuvent améliorer significativement le niveau d'observance des usagers de drogue pour tendre vers les chiffres des essais cliniques randomisés (Haug, Sorensen et al. 2006).

Ces chiffres sur l'observance soulignent encore les limites de la mesure de l'observance comme seul critères d'efficacité. C'est pourquoi nous souhaitons attirer l'attention sur ce critère de jugement temporel, la rétention en traitement.

Cet apport méthodologique avait déjà été suggéré par l'équipe de Liu et al. à travers l'évaluation d'un nouvel instrument de mesure de l'observance aux ARV. Afin de palier le biais des auto-déclarations qui tendent à surestimer l'observance, ils ont ajouté au questionnaire des dimensions supplémentaires incluant la durée en traitement antirétroviral (Liu, Miller et al. 2006).

Le lien entre maintien en traitement et adéquation des soins semble évident. La question qui se pose est de savoir comment adapter les soins à la population d'usagers de drogues plus vulnérable aux infections par le VIH, le VHC ainsi qu'aux affections psychiatriques. Comme certaines études citées plus haut le suggèrent, il existe des initiatives qui ont fait preuve d'efficacité pour coordonner la prise en charge multiple de ces patients et notamment en y intégrant des mesures de réduction des risques. L'initiative de Vancouver ayant consisté à mettre en place des salles d'accompagnement à l'injection destinées à des populations de

consommateurs de drogues par voie intraveineuse et souvent marginalisées en est un bon exemple (Stoltz, Wood et al. 2007). D'autres études ont tenté de démontrer l'efficacité des programmes d'accès à la méthadone construits sur le mode du bas-seuil d'exigence, c'est-à-dire pratiquant des critères d'éligibilité au traitement par méthadone relativement souples. Ces programmes ont été instaurés pour répondre aux besoins des personnes aux prises avec une dépendance à l'héroïne, et pour lesquelles l'abstinence ne constitue pas un objectif réaliste à court terme (Perreault, Heroux et al. 2007). Les résultats de ces études montrent que les patients suivis dans ces programmes « bas-seuil » atteignent des taux de rétention en traitement élevés et parviennent à diminuer leur consommation de drogues (héroïne, cocaïne) ainsi que leurs pratiques à risque liées à l'injection (Millson, Challacombe et al. 2007). On revient ici à montrer que ce type de prise en charge, qui s'adapte pleinement aux populations étudiées, permet d'améliorer l'observance des personnes traitées pour leur dépendance aux opiacés.

Malheureusement de nombreux pays éprouvent des difficultés tant financières que politiques pour offrir des programmes de ce type. Pour développer ces soins dans ce sens, des études en recherche-action devraient voir le jour pour réaliser ces projets tout en les évaluant afin renforcer l'évidence de leur efficacité dans des zones où les besoins sont grands. Une récente revue de la littérature sur la situation de l'épidémie de VIH parmi les injecteurs de drogues en Asie du Sud-est confirme le caractère urgent des interventions à mener dans cette région du monde (Sharma, Oppenheimer et al. 2009). Alors que parmi la population d'usagers de drogues par voie intraveineuse seulement 1.5 % reçoit un TSO et 25% ont accès à un programme d'échange de seringues, les auteurs de l'article tous agents de l'OMS, recommandent aux programmes nationaux de lutte contre le VIH de tous les pays concernés d'étendre la couverture en TSO et en PES à plus de 50% de cette population (Sharma, Burrows et al. 2007).

Notre pays a également des efforts à fournir en termes d'accès aux TSO. C'est la raison pour laquelle, notre équipe a eu en charge la réalisation de l'étude Méthaville sous la forme d'un essai d'intervention visant à étudier l'impact de la primo-prescription de méthadone en médecine de ville sur le risque de transmission du VHC (projet Méthaville ANRS-08-015). Le but principal de cet essai est à terme d'élargir l'accès à la méthadone à travers la médecine de ville sous réserve que ce cadre de prise en charge soit aussi efficace en termes de

réduction de l'injection et sécuritaire en termes d'overdoses. Les résultats issus de la comparaison des deux groupes de patients randomisés, l'un initiant la méthadone en médecine de ville et l'autre en CSST (circuit classique), permettront de répondre à une série de questions qui seront le prolongement des réflexions développées dans ce travail de thèse : Quelle est la relation entre le taux de rétention des patients sous méthadone et leur observance au traitement ? En d'autres termes, peut-on anticiper et optimiser la rétention des patients grâce à l'analyse de leur niveau d'observance et de ses déterminants ? Quel est l'impact d'une double prise en charge VIH et VHC sur l'observance thérapeutique au VIH et au VHC ? Quel est l'impact de l'initiation d'un traitement anti-VHC sur l'observance au traitement de substitution ?

Ainsi, ces études sur l'observance -et son lien étroit avec l'accès aux soins- peuvent avoir un impact majeur dans des pays confrontés à ces problématiques de santé publique, en leur offrant des arguments importants pour favoriser un certain type d'accès aux soins, mieux coordonné et plus large.

Dans ce sens, les résultats issus de la cohorte MANIF 2000 mettent en évidence l'impact positif de l'adéquation du cadre de prise en charge sur les critères immuno-virologiques d'une population d'usagers de drogue infectés par le VIH. De plus, ils justifient l'importance d'accroitre l'attention des cliniciens face à des populations caractérisées par une certaine vulnérabilité et par des comorbidités pouvant avoir un impact néfaste sur l'efficacité des traitements antirétroviraux. Cette attention doit faire partie intégrante de la clinique du médecin, tout particulièrement lorsque la prise en charge concerne une pathologie chronique nécessitant la prise d'un traitement au long cours tel que les antirétroviraux. Elle peut dans ce cas se manifester par un diagnostic fréquent des troubles de l'humeur et des consommations associées de drogues ou de médicaments détournés de leur usage thérapeutique. Dans cette relation thérapeutique, le clinicien peut alors identifier chez son patient des pratiques à risque pour le patient et pour l'efficacité de la prise en charge du VIH. C'est sur cette expérience du patient que le médecin peut compter pour optimiser les soins et leurs effets positifs. Cette approche basée sur l'écoute du médecin face à son patient est particulièrement importante dans le domaine de la prise en charge des addictions (Magura, Goldsmith et al. 1988; Mitchell, Dyer et al. 2006). Afin de mieux

comprendre la relation du patient à son traitement de substitution aux opiacés, nous avons utilisé les résultats de l'enquête Subazur auprès d'usagers de drogue traités par buprénorphine en médecine de ville.

PARTIE 3 : Une nouvelle approche de l'observance aux TSO qui prend en compte la réduction des risques

Dans cette analyse, nous avons émis l'hypothèse que l'expérience des patients avec leur traitement pouvait refléter l'expression d'un inconfort vis-à-vis des soins proposés, inconfort parfois difficile à formuler dans le cadre de la relation médicale. Nous revenons ici à l'idée d'un partage d'expériences, de la connaissance du médecin et du vécu du patient, qui permettrait de faire mûrir la relation médecin-patient et d'adapter au mieux le traitement prescrit.

Dans un premier temps, il est important de ne pas faire d'amalgame entre un individu qui n'envisage pas d'être pris en charge pour sa dépendance et qui utilise des médicaments détournés de manière régulière et l'usager d'un système de santé qui entre dans un processus de soins et dont la prise de ces traitements suggère un détournement du traitement. Ce détournement peut signifier plusieurs types de pratiques, celle d'utiliser le traitement par une voie d'administration non indiquée (détournement de la voie d'administration) ou celle de participer à la présence du médicament sur le marché noir (trafic). Bien souvent, les personnes traitées pour leur dépendance aux opiacés vont pratiquer le détournement de la voie d'administration plus que le trafic. Mais, un patient traité peut également s'approvisionner sur le marché noir en réponse à un dosage prescrit insuffisant.

Les pratiques de détournement des traitements de substitution aux opiacés et autres opioïdes de leur usage thérapeutique sont particulièrement répandues (Davis and Johnson 2008). Ce phénomène tend à être de plus en plus étudié (Jenkinson, Clark et al. 2005) et se manifeste souvent par l'utilisation de voies d'administration telles que l'injection ou le sniffing, la surconsommation du médicament ou la présence du médicament sur le marché noir (Carrieri, Amass et al. 2006). En suivant les questions posées dans le cadre de l'enquête

Subazur, nous avons observé de plus près la relation des personnes sous buprénorphine avec leur médicament afin d'étudier les facteurs associés à ces « détournements », d'une part l'injection et d'autre le sniffing de buprénorphine.

Tableau 5. Répartition des patients selon leur mode de détournement de la buprénorphine dans l'étude Subazur (sniffing et/ou injection) à MO (n=109 patients)

	Pas de sniffing de BUP	Sniffing de BUP	Total
Pas d'injection de BUP	53	21	74
Injection de BUP	23	12	35
Total	76	33	109

Parmi les patients ayant répondu aux questions sur leur pratique de détournement de la buprénorphine à l'inclusion dans l'étude (M0), une faible superposition des pratiques chez ces patients a été observée. En effet, sur 56 patients qui déclarent avoir utilisé une voie d'administration détournée, 12 ont pratiqué le détournement par injection et par sniffing alors que 23 patients uniquement par injection et 21 par sniffing. Au vu de ces résultats, la question qui a émergé était de savoir les caractéristiques des patients selon le type de détournement afin de mieux comprendre les raisons de ces pratiques.

ARTICLE 4 : « Buprénorphine en médecine de ville: facteurs de risque de l'injection du traitement et implications pour la clinique »

Référence : Roux P., Villes V., Blanche J., Bry D., Spire B., Feroni I., Carrieri M.P. (2008). "Buprenorphine in primary care: Risk factors for treatment injection and implications for clinical management." Drug Alcohol Depend 97(1-2): 105-13. (Voir Annexe p.147)

Résumé (Roux, Villes et al. 2008)

Objectifs : Alors que la mise sur le marché de la buprénorphine en médecine de ville a largement contribué à endiguer l'épidémie de VIH dès 1996, des inquiétudes ont émergé suite au détournement de ce médicament par voie intraveineuse même chez les patients en traitement de substitution. En plus des risques liés à l'injection déjà connus (transmission du

VIH et des virus de l'Hépatite B et C), à cause des excipients contenus dans les comprimés, l'injection de buprénorphine peut conduire à des infections cutanées et problèmes veineux dont les complications sont parfois graves (abcès, phlébites, lymphangites, oedèmes des membres,…). L'objectif de cette étude est d'identifier les déterminants de l'injection de buprénorphine chez les patients recevant leur traitement à travers la médecine de ville.

Matériel et méthodes : Les patients ont été interviewés par téléphone à l'inclusion et 6 mois après sur leurs caractéristiques sociales, leurs comportements addictifs, leurs expériences avec le traitement, overdoses et tentatives de suicide. Une régression logistique basée sur le modèle GEE a été utilisée afin d'identifier les facteurs associés à l'injection de buprénorphine à chaque entretien.

Résultats : Parmi les 111 patients (32% de femmes, âge moyen 38 ans), 36 ont déclaré avoir injecté la buprénorphine depuis le début du traitement correspondant à 40 interviews au total. Après avoir ajusté sur la durée depuis la première injection, les patients percevant leurs dosages comme inadéquats (OR = 2.6 95%CI[1.2–5.7]) et ceux ayant déclaré une histoire de suicide (OR = 2.7 95%CI[1.1–7.0]) ont présenté 3 fois plus de risque de s'injecter la buprénorphine.

Tableau 6. Facteurs indépendamment associés à l'injection de buprénorphine par la méthode GEE (étude Subazur, N=111, 186 visites)

	Nb. de visites (%)	OR [95% CI]	p-value
Durée médiane depuis la première injection (années)	18 [13;24]	1.05 [1.01-1.10]	0.01
Perception des dosages comme inadéquats			
Non	154 (86)	1	
Oui	26 (14)	2.7 [1.1-7.0]	0.04
Idées suicidaires ou tentatives de suicide#	109 (59)	1	0.02
	77 (41)	2.6 [1.2-5.7]	

au cours de la vie

Conclusions : Dispenser des soins adaptés pour la dépendance aux drogues et les comorbidités psychiatriques en médecine de ville est un enjeu majeur. Comme la consommation d'héroïne au cours du traitement par la méthadone, l'injection de buprénorphine devrait être considérée comme une réponse à des soins inadéquats plus qu'à un simple « mésusage ». Une réévaluation de l'efficacité du traitement afin d'augmenter les dosages ou de passer à un traitement par méthadone pourrait permettre d'éviter le

détournement de la buprénorphine et d'assurer une meilleure observance aux traitements de substitution.

En attendant de trouver le traitement adapté ou la bonne prise en charge globale pour un patient qui prend ses comprimés sublinguaux de buprénorphine par voie intraveineuse, l'attitude première à adopter est de limiter les risques liés à cette pratique d'injection. D'une part, les risques de transmission du VIH et des hépatites doivent être limités par l'incitation à utiliser du matériel stérile à chaque manipulation (Birkhead, Klein et al. 2007). Cette approche s'insère dans la politique de réduction des risques liés à la toxicomanie mise en place à partir de 1987 en France et ayant consisté à favoriser l'accès à des programmes d'échange de seringues (Moatti, Vlahov et al. 2001). Parallèlement aux risques liés à la transmission de ces virus (VIH, VHC), il est important de prendre en compte l'existence de particules toxiques dans les excipients des comprimés qui ne sont pas prévus pour la voie intraveineuse. Ainsi, talc et amidon restent en solution et sont injectés sous la forme de particules non solubles provoquant des complications locales et systémiques (Lamb and Roberts 1972). Au site d'injection, les risques d'infections et de troubles vasculaires sont nombreux (Del Giudice 2004). Lorsque les particules passent dans la circulation veineuse elles migrent jusqu'à la circulation pulmonaire pouvant entrainer des embolies pulmonaires (Marschke, Haber et al. 1975). Parmi la palette des outils de réduction des risques incluant kit d'injection, eau stérile, tampon alcoolisé, garrot, se trouve un outil spécifique à ces risques liés aux particules non solubles des produits injectés qui consiste en un filtre, à l'origine en coton, aujourd'hui appelé microfiltre, qui se place au bout de l'aiguille, doté d'une plus grande capacité de rétention des particules nocives. Pour limiter les complications liées à l'injection d'excipients ou de produits insolubles dans l'eau, les usagers de drogue par voie intraveineuse ont été encouragés à utiliser des filtres, initialement à base de filtre de cigarette ou de morceau de coton. Le microfiltre a été inventé plus tard pour substituer ces filtres « artisanaux » qui présentaient des inconvénients et des risques liés à la contamination ou la survenue de la « fièvre du coton ». Cette dernière affection, très redoutée des injecteurs de drogue se traduit par la survenue de symptômes violents (fièvre, frissons, essoufflement) suite à l'introduction d'une fibre de coton contaminée par une bactérie de type Enterobacter agglomerans (Ferguson, Feeney et al. 1993).

L'une de mes recherches au cours de mes travaux de thèse a consisté à participer à une étude expérimentale sur l'efficacité de ces microfiltres (Stérifilt®) et a abouti à des résultats préliminaires qui feront l'objet d'une prochaine publication. En attendant, les résultats ont été présentés sous la forme d'un poster (Annexe p.157) à la conférence internationale sur la réduction des risques (IHRA 2009) à Bangkok[30]. L'objectif principal a consisté à mesurer l'efficacité du microfiltre, de marque Stérifilt®, dont les pores ont un diamètre de 10 µm en termes de réduction du nombre de particules dans une solution contenant un comprimé de buprénorphine générique à 8mg et dans une solution contenant un comprimé de Ritaline®.

En France, les conséquences du large accès au Subutex® (buprénorphine) ont été très positives en termes de réduction de la prévalence du VIH parmi les usagers de drogue par voie intraveineuse et des décès liés aux overdoses. Inversement, cette diffusion à grande échelle a été associée à une augmentation des pratiques de détournement de la buprénorphine par injection alors qu'elle n'est disponible en France que sous la forme de comprimés sublinguaux. Ces pratiques de détournement du médicament peuvent être graves pour les usagers de drogue, aussi bien au niveau du site d'injection que sur le plan systémique par l'introduction de particules dans la circulation générale. Ces particules insolubles migrent jusqu'au système sanguin pulmonaire et sont à l'origine d'embolies pulmonaires graves parfois létales (Bishay, Amchentsev et al. 2008). Ces risques sont d'autant plus élevés que les génériques de la buprénorphine récemment arrivés sur le marché contiennent essentiellement du talc comme excipient, plus nocif que l'amidon lorsqu'il est administré par voie IV. Parallèlement, en France, nous assistons à un détournement d'un dérivé amphétaminique, le méthylphénidate (Ritaline®), par voie intraveineuse. Ce médicament présenté sous la forme de comprimés contient également du talc. C'est la raison pour laquelle, notre étude a porté sur la buprénorphine générique ainsi que sur le Ritaline®.

[30] Roux P., Keijzer L., Carrieri M.P. "Sterifilt® as an additional harm reduction tool for injection drug users (IDUs): fewer particles for less complication". Harm Reduction 2009: IHRA's 20th International Conference, 2009-04-22, Bangkok, Thaïland. Poster n°785.

A l'aide d'un compteur de particules (Liquid Syringe Sampler 3000A/HIAC/ROYCO), nous avons mesuré le nombre de particules en fonction de leur diamètre dans chacun des échantillons, buprénorphine et méthylphénidate, avec ou sans filtration.

Après filtration, la réduction du nombre de particules dans la solution contenant la buprénorphine (générique) a été d'environ trois quart pour les particules comprises entre 0 et 5 µm, et de 97% pour celles comprises entre 5 et 15 µm (Figure 2).

Après filtration de la solution contenant un comprimé de Ritaline®, la réduction du nombre de particules a été respectivement de deux tiers pour les particules entre 0 et 5 µm et de 95% pour celles comprises entre 5 et 15 µm (Figure 3).

Ainsi, les résultats préliminaires ont montré que les microfiltres pouvaient réduire la quantité de particules contenues dans les solutions étudiées, ainsi que la taille de celles responsables des complications pulmonaires et locales pour les usagers de drogue.

Figure 2. Nombre de particules selon la taille du diamètre (µm) sans filtration (BupNF) et après filtration avec Sterifilt® (BupSF) d'une solution de buprénorphine générique.

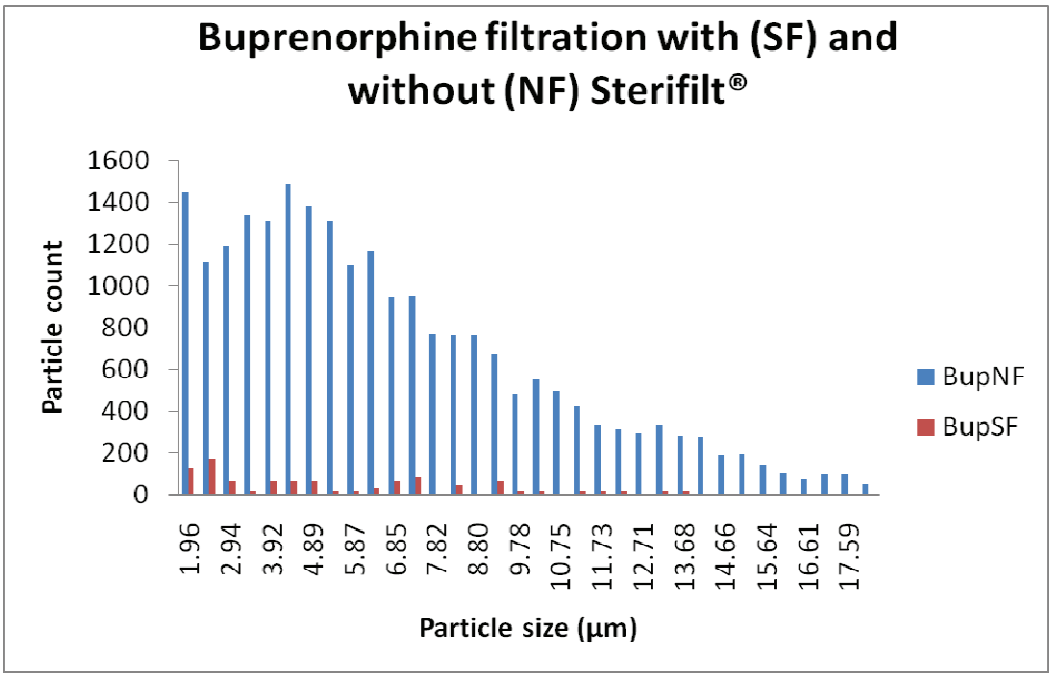
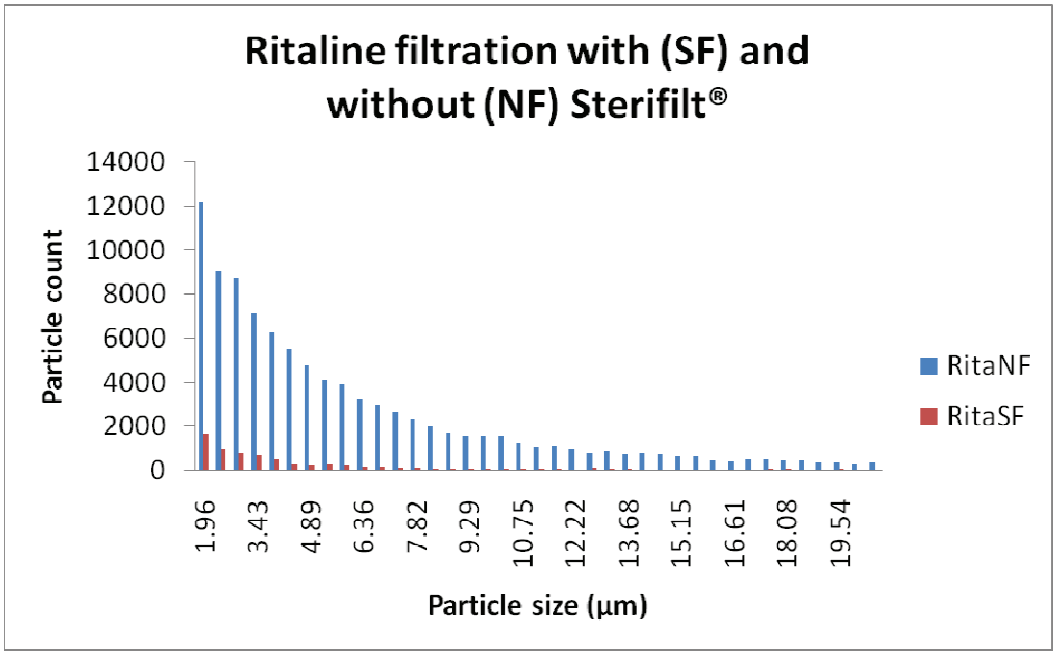


Figure 3. Nombre de particules selon la taille du diamètre (µm) sans filtration (BupNF) et après filtration avec Sterifilt® (BupSF) d'une solution de Ritaline®.



Dans la même perspective de réduction des risques liés à l'injection chez les usagers de drogue, notre unité de recherche est impliquée dans un projet sur l'accompagnement à l'injection initié par l'association AIDES. Cette étude vise à évaluer l'impact d'une intervention de type communautaire sous la forme d'un accompagnement à l'injection auprès de populations d'usagers de drogues présentant des pratiques à risque de transmission du VIH et du VHC.

Aujourd'hui, une proportion importante d'usagers de drogues consomme ce traitement de substitution par voie intraveineuse. Une étude australienne montre que 33% des usagers de drogue par voie intraveineuse ont injecté de la buprénorphine au cours des 6 derniers mois (Jenkinson, Clark et al. 2005). Ces résultats corroborent ceux de notre étude Subazur dans laquelle 32% des patients recevant de la buprénorphine l'ont injecté au moins une fois depuis la mise sous traitement (Roux, Villes et al. 2008). Devant un tel phénomène, les mesures de réduction des risques semblent être la solution d'urgence pour limiter les dommages liés à ces pratiques à risque. C'est l'un des arguments qui prévaut en faveur d'un

accès élargi aux programmes d'échange de seringues permettant non seulement la mise à disposition de seringues stériles mais aussi de matériel d'injection tels que les microfiltres. Nous savons aujourd'hui que ces populations d'injecteurs sont caractérisées par une plus forte sévérité de la dépendance (Highfield, Schwartz et al. 2007) et bien souvent par un niveau de précarité important associé à une forte prévalence du VIH et du VHC (Raoult, Foucault et al. 2001). Comme nous l'avons montré, les traitements proposés, buprénorphine en comprimés sublinguaux ou méthadone en sirop initiée uniquement en CSST, ne sont pas toujours adaptés à ce profil de patients. De nombreux patients en traitement de buprénorphine et détournant le produit par injection nécessiteraient un traitement par méthadone mais n'y ont pas accès du fait de l'initiation obligatoire en centre spécialisé. Par ailleurs, une partie de la population, plus marginalisée, souvent atteinte de pathologies multiples, éprouve des difficultés d'accès au système de soins. C'est la raison pour laquelle les dispositifs à « bas-seuil » d'exigence qui attirent de plus en plus de personnes exclues et qui sont peu représentées en France méritent toute notre attention. Les alternatives développées dans d'autres pays ont montré leur efficacité pour ce type de personnes. A Vancouver, la mise en place de salle d'accompagnement à l'injection a permis de rendre accessible à des populations marginalisées le système de soins et a eu pour effet bénéfique de réduire les pratiques à risque liées à l'injection (Stoltz, Wood et al. 2007; Wood, Wood et al. 2008). En Suisse, l'autorisation de la mise sur le marché d'un traitement injectable par héroïne médicalisée a permis de diminuer la proportion de consommateurs d'héroïne de rue de 4% par an (Nordt and Stohler 2006). Parallèlement à ces initiatives innovantes et efficaces, les campagnes de prévention autour des dommages liés à l'usage de drogues, dans un objectif de réduction des risques, ont eu pour effet de diminuer l'usage de drogue par voie intraveineuse en favorisant le passage à d'autres modes d'administration moins nocifs (van Ameijden and Coutinho 2001) et de diminuer le nombre de nouveaux injecteurs (Bravo, Royuela et al. 2007). Bien que ces nouveaux modes d'utilisation des drogues soient reconnus comme moins « à risque » que la voie intraveineuse, ils ne sont pas dénués de méfaits pour la santé et méritent donc toute notre attention aussi. Ainsi, au vu de l'augmentation de l'usage de drogues par voie intra-nasale ou sniffing, nous nous sommes intéressés au détournement de la buprénorphine par ce mode d'administration.

ARTICLE 5 : « Sniffing de buprénorphine en réponse à des soins inadéquats chez des patients substitués par la buprénorphine en médecine de ville : résultats de l'enquête Subazur dans le sud-est de la France »

Référence : Roux P., Villes V., Bry D., Spire B., Feroni I., Marcellin F., Carrieri M.P. (2008). "Buprenorphine sniffing as a response to inadequate care in substituted patients: results from the Subazur survey in south-eastern France." Addict Behav 33(12): 1625-9.
(Annexe p.159)

Résumé (Roux, Villes et al. 2008)

Rationnel : Malgré le profil pharmacologique de la buprénorphine lui conférant une plus grande sécurité et une plus acceptabilité dans de nombreux pays, le risque de détournement du traitement a suscité de nombreuses inquiétudes dans le domaine de la santé publique et plus particulièrement de la politique du médicament. Bien que l'injection de buprénorphine ait été largement explorée, le détournement par sniffing a fait l'objet de moins d'attention. L'enquête Subazur a été l'occasion d'étudier les facteurs associés au sniffing de buprénorphine chez les patients substitués par la buprénorphine en médecine de ville.
Matériel et méthodes : Elles sont identiques à celles utilisées dans l'article sur les facteurs associés à l'injection de buprénorphine mais ont pour seules différences de s'intéresser comme variable réponse à l'utilisation par sniffing de la buprénorphine.
Résultats : Parmi les 111 participants interviewés, 33 (30%) patients ont déclaré avoir sniffé la buprénorphine depuis le début du traitement. Après l'analyse multivariée, 4 variables se sont révélées associées au sniffing de buprénorphine : ne pas vivre en couple, avoir vécu avec un seul ou aucun parent pendant l'enfance, avoir une histoire de sniffing de drogues et être insatisfait vis-à-vis du traitement.

Tableau 7. Facteurs indépendamment associés au sniffing de buprénorphine par la méthode GEE (étude Subazur, N=111, 186 visites)

	Nb. d'observations (%)	OR [95% CI]	p-value
Avoir une relation affective stable			
Oui	84 (47)	1	
Non	96 (53)	3.6 [1.3-9.6]	0.01
Histoire de sniffing			
Non	98 (53)	1	
Oui	87 (47)	7.7 [2.7-21.9]	$<10^{-3}$
Satisfaction du patient vis-à-vis du traitement			
Oui	160 (88)	1	
Non	21 (12)	3.4 [1.2-10.0]	0.02
Enfance avec aucun ou un seul parent			
Non	94 (51)	1	
Oui	92 (49)	3.2 [1.2-8.4]	0.02

Conclusions : En premier lieu, il est intéressant de noter que les facteurs associés au sniffing de buprénorphine sont différents de ceux retrouvés chez les injecteurs de buprénorphine. Plus qu'un problème de dosage de buprénorphine, c'est le traitement lui-même qui est perçu comme inapproprié par les patients qui l'utilisent par voie intra-nasale. Ces derniers ont une histoire de sniffing de drogues plus importante et ceci pourrait être l'expression d'un besoin d'adapter la prise en charge à ce type de pratique. De plus, l'un des facteurs retrouvés est la présence dans l'histoire précoce de la vie du patient d'un abandon par ses parents. Ce phénomène d'abandon, étudié dans un cadre expérimental sur des rats, montre que les animaux exposés à une telle séparation dès les premiers jours de leur vie sont plus vulnérables à la dépendance à la cocaïne (Kosten, Miserendino et al. 2000) Ces résultats peuvent être extrapolés à l'humain qui montre des pratiques de polyconsommation lorsque l'attention attendue des parents a été détournée par des problématiques addictives ou autres (Newcomb and Locke 2005).

De la même manière que l'injection de buprénorphine, le sniffing doit avant tout être abordé par le médecin comme une prise de risque pour son patient en termes d'inhalation de particules toxiques (Oubeid, Bickel et al. 1990) mais surtout de transmission du VHC (Aaron, McMahon et al. 2008).

Ainsi, les résultats de l'étude montrent que les différentes pratiques de détournement de la buprénorphine n'ont pas les mêmes déterminants mais qu'en les appréhendant avec une approche compréhensive, il est possible d'identifier les raisons de ces pratiques non indiquées. L'étude nous montre qu'il est important de considérer l'injection et le sniffing de

buprénorphine comme des signes de non-observance en réponse à des soins inadaptés. Nous revenons ici à l'idée d'un partage d'expériences, entre la connaissance du médecin et le vécu du patient, qui permettrait d'améliorer la qualité de la relation médecin-patient et d'adapter au mieux le traitement prescrit. De plus, l'adaptation posologique de ce type de traitement est une étape délicate dans la prise en charge des personnes dépendantes aux opiacés car elle va dépendre de nombreux paramètres que le médecin n'est pas toujours en mesure d'identifier. Le niveau de dosage prescrit ne peut pas prédire l'efficacité du traitement par la buprénorphine. Ainsi, il apparaît important dans la pratique clinique de prendre en compte la satisfaction du patient vis à vis des dosages mais aussi du traitement choisi.

De manière plus globale, ces pratiques de détournement sont l'expression d'un besoin d'une plus large "palette" d'options thérapeutiques, accessibles en médecine de ville ainsi que d'une meilleure coordination entre les professionnels de santé pour une dispensation de soins adaptés à tous les profils des patients dépendants aux opiacés.

Ainsi, comme le suggèrent les discussions sur les déterminants de ces pratiques détournées dans l'utilisation de la buprénorphine, elles sont réellement l'expression d'un inconfort vis-à-vis de la prise en charge. Ces signes dits de non-observance viennent prévenir le médecin que le patient éprouve des difficultés à suivre les recommandations émises. Bien souvent, le patient se garde d'en parler à son médecin et préfère poursuivre, dans l'ombre et la désinformation, ces pratiques qui peuvent être nocives pour sa santé (Palepu, Tyndall et al. 2001). Or, de nombreuses études dans différents contextes ont montré que l'approche la plus efficace dans une relation médecin-patient autour d'une prise en charge thérapeutique est celle qui consiste à faire participer le patient au processus décisionnel autour de son traitement (Magura, Goldsmith et al. 1988; Golin, DiMatteo et al. 2002; Jahng, Martin et al. 2005). En amont de ces problèmes de détournement de la buprénorphine chez des personnes pourtant traitées pour leur dépendance aux opiacés, nos résultats soulignent l'importance de diversifier les options thérapeutiques afin de répondre aux besoins des usagers de drogue présentant des profils addictifs très divers.

DISCUSSION

En reprenant l'ensemble des résultats obtenus tout au long de ce travail de thèse, je tenterai de dégager une réflexion commune sur l'observance thérapeutique. L'OMS déclare que résoudre le problème de la non-observance thérapeutique serait plus efficace que l'avènement de n'importe quel nouveau progrès biomédical[31]. Il semblerait que la réponse majeure au problème de l'observance thérapeutique que nos politiques soient en mesure d'apporter est l'éducation thérapeutique. Or, c'est tout une conception de la relation thérapeutique qui est à remodeler pas seulement dans les domaines particuliers du VIH et de la toxicomanie mais aussi dans l'ensemble des champs de la médecine où le patient existe en tant qu'individu. A travers le terme d'observance transparaît une dimension très contraignante qui n'engagerait que le patient face aux traitements prescrits par son médecin. D'ailleurs, la solution par l'éducation au patient en est le reflet. Or, le précepte initial sur lequel mes travaux s'appuient, presque communément reconnu aujourd'hui, est que cet aspect de la prise en charge, l'observance thérapeutique, n'incombe pas seulement au patient. La relation médecin-patient construite autour de cet objectif majeur, de respecter la prise des médicaments, apparaît comme un élément central de la prise en charge. Ainsi, l'un de mes objectifs principaux était de montrer par les chiffres que si l'on aborde l'observance thérapeutique avec une approche dite de « réduction des risques », la prise en charge en est optimisée. En d'autres termes, l'idée est de ne pas demander uniquement au patient d'être strictement observant mais plutôt de comprendre, sans juger, ses difficultés à prendre son traitement afin de réduire au mieux les risques liés à la non-observance. Ceci passe avant tout par l'écoute du patient et la prise en compte de son vécu et de sa perception des soins pour améliorer la prise en charge.

Pour exemple, le VIH nous a appris à intégrer la notion de qualité de vie dans l'évaluation de l'efficacité de la prise en charge (O'Connell, Skevington et al. 2003). Cette approche s'est révélée pertinente pour améliorer l'observance thérapeutique des patients infectés par le VIH (Carballo, Cadarso-Suarez et al. 2004).

[31] WHO, « Adherence to long term therapies, time for action », 2003.

<u>Perspective 1</u> : Poursuivre les efforts déployés pour améliorer la prise en charge des personnes infectées par le VIH

Comme le premier article présenté dans ce travail le montre, l'observance aux ARV peut permettre de révéler des troubles qui survenant au cours du suivi des patients peuvent altérer la relation du patient à ses traitements. Les données de VESPA nous ont montré que les symptômes anxieux étaient associés à une moins bonne observance aux ARV mais surtout que les femmes traitées pour ces troubles amélioraient leur observance aux ARV (Roux, Carrieri et al. 2009). Or, nous avons pu observer que chez les hommes anxieux cette consommation de psychotropes n'était pas associée à une amélioration de l'observance aux ARV. Les anxiolytiques principalement prescrits pour ce type de symptômes psychiatriques sont les benzodiazépines tels que le bromazépam (Lexomil), le prazépam (Lysanxia), l'oxazépam (Séresta), le diazépam (Valium), connus pour leur fort pouvoir addictif. Ainsi, de nombreux usagers de drogue utilisent quotidiennement des benzodiazépines de la même manière qu'ils consomment des drogues illicites (Antoniou and Tseng 2002). C'est pourquoi il nous a semblé pertinent d'étudier les déterminants de la consommation de benzodiazépines car cet usage n'était pas systématiquement le reflet d'une prise en charge adaptée. Il est connu aujourd'hui que la survenue de troubles psychiatriques rend plus difficile la prise en charge de l'infection à VIH et l'efficacité des ARV (Ingersoll 2004). Alors que de nombreuses études se sont attachées à étudier l'impact de la dépression sur l'évolution des critères immuno-virologiques (Bouhnik, Preau et al. 2005), les troubles anxieux ont bénéficié de moins d'attention bien que l'infection par le VIH ait des effets anxiogènes. Plusieurs travaux ont montré que la consommation d'anxiolytiques, et tout particulièrement les benzodiazépines (BZD), était très répandue et pouvait avoir des conséquences néfastes en termes de dépendance et d'interactions médicamenteuses. En revanche, peu d'informations existent sur les déterminants de cette consommation et notamment chez les personnes infectées par le VIH. L'enquête VESPA nous donne l'opportunité d'étudier la consommation de BZD dans une population représentative de personnes infectées par le VIH en France. Les résultats préliminaires qui feront l'objet d'une très prochaine publication montrent que, parmi les 2932 personnes de l'échantillon VESPA, 443 personnes (15%) avaient déclaré une consommation régulière de BZD au cours des

quatre dernières semaines. Après avoir ajusté sur les déterminants connus de la consommation de BZD (âge, vie en couple, anxiété, dépression), les facteurs associés étaient d'avoir été contaminé par voie homosexuelle ou intraveineuse, de ne pas être migrant et d'avoir révélé sa séropositivité. Ainsi, nos résultats mettent en évidence qu'un des déterminants de la consommation régulière de BZD est le fait d'avoir révélé sa séropositivité. Cet aspect du vécu de la maladie montre à quel point l'annonce aux autres peut être un facteur influençant la survenue de symptômes anxieux, certainement en réponse à un phénomène de stigmatisation tel que cela a déjà été montré dans des études antérieures (Vanable, Carey et al. 2006). Les populations à risque de stigmatisation sont connues pour être les plus vulnérables face à l'infection par le VIH et notre étude nous montre que les usagers de drogue, les homosexuels ainsi que les personnes âgées font partie des classes de patients qui consomment plus de BZD. Ainsi, un accompagnement psycho-social est nécessaire, particulièrement au moment de l'annonce à l'entourage de la séropositivité. Cette attention accrue auprès des personnes à risque de stigmatisation peut permettre une diminution de la consommation de BZD, connus pour leurs effets secondaires importants, à travers une prise en charge globale adaptée.

Dans le contexte de la dépendance aux opiacés, si l'on considère que la consommation de drogues fait partie de l'expérience intime du patient [32] à travers laquelle plaisir et souffrance s'entremêlent, le médecin ne peut s'affranchir d'être à l'écoute de ces « écarts d'attitudes », tels qu'il les décrirait. Ils peuvent être, au-delà du plaisir, la réponse à une souffrance ou l'expression d'un autre trouble. Puisque ces manifestations de la recherche de plaisir peuvent aussi entraver l'efficacité des soins, il semble important de les prendre en compte aussi bien dans la recherche en santé publique que dans la pratique clinique, pas seulement chez les patients infectés par le VIH mais aussi dans le cas des patients dépendants aux opiacés et infectés par le VHC.

Cette nouvelle conception de l'observance thérapeutique dans la pratique clinique que mes travaux ont tenté de développer autour des traitements de substitution aux opiacés, et plus particulièrement de la buprénorphine (Roux, Villes et al. 2008; Roux, Villes et al. 2008), devait être approfondie à travers l'utilisation des données de MANIF 2000.

[32] Bouhnik P., La drogue comme expérience intime, *Ethnologie française* 2002/2, Tome XXXVII, p. 19-29.

<u>Perspective 2</u> : Appliquer les enseignements issus de la recherche sur l'observance aux ARV pour mieux saisir les mécanismes de l'observance aux TSO

L'étude de l'observance aux ARV chez des patients présentant des problématiques de consommation de drogue a permis d'améliorer la prise en charge de la dépendance aux opiacés. De nombreuses études font état des bénéfices de l'accès aux TSO sur des critères cliniques et biologiques, si chers à tous, parmi des personnes infectées par le VIH et recevant un traitement antirétroviral. Les résultats issus de la cohorte suisse sur 8660 personnes infectées par le VIH en sont un bon exemple (Weber, Huber et al. 2009). Les usagers de drogue par injection de manière régulière ou de manière concomitante avaient tendance d'une part à être moins sous ARV et d'autre part à moins facilement atteindre une charge virale indétectable. Ainsi, ces résultats corroborent ceux de notre analyse sur MANIF 2000 qui montre qu'un accès aux TSO améliore l'observance aux ARV (Roux, Carrieri et al. 2008) et la réponse virologique (Roux, Carrieri et al. 2009). La différence réside dans notre tendance linéaire vis-à-vis de l'observance aux ARV entre ceux recevant un TSO et continuant à pratiquer l'injection et les injecteurs ne recevant pas de TSO. On voit bien que la mise sous TSO a un impact positif sur la prise des ARV. Le critère de l'arrêt de l'injection comme efficacité au TSO doit être pris avec beaucoup de prudence tant le rapport au geste de l'injection et la dépendance à cette pratique rend sa diminution difficile. La cohorte ALIVE ayant consisté à suivre pendant 12 ans 1339 usagers de drogue par voie intraveineuse a permis d'étudier les parcours des personnes selon leur pratique de l'injection : près d'un tiers étaient resté injecteurs tout au long du suivi, 20% avait cessé l'injection, 14% avait rechuté une fois et plus d'un tiers avait connu plusieurs transitions de rechute (Galai, Safaeian et al. 2003).

Aujourd'hui, la dépendance aux opiacés se situe plus du côté des maladies chroniques[33] (McLellan 2002) et c'est la raison pour laquelle l'observance aux TSO mérite d'être abordée de la même manière que l'observance aux ARV. Les données de l'étude MANIF 2000 nous donnent l'opportunité de présenter une nouvelle approche de l'observance aux TSO chez des personnes infectées par VIH.

[33] bien que le terme de maladie ne soit pas le plus approprié.

La chronicisation de la maladie liée au VIH nous a contraints à considérer la relation du patient à son traitement sur le long terme. Nous avons vu plus haut que l'observance aux ARV était un processus dynamique qui pouvait être influencé par un grand nombre de facteurs pouvant intervenir tout au long du suivi du patient et notamment l'adéquation de la prise en charge des comorbidités. Ainsi, les personnes dépendantes aux opiacés lorsqu'elles ont accès à un traitement de substitution adapté sont plus à même de suivre leur traitement ARV tel que le médecin le recommande. Pourtant, une proportion non négligeable d'usagers de drogue n'a pas accès à des TSO adaptés, pour différentes raisons. Dans certains pays d'Asie ou d'Europe de l'Est, les choix politiques empêchent l'accès aux TSO car la dépendance aux opiacés est perçue comme un acte illégal plus que comme un problème de santé publique (Elovich and Drucker 2008; Sharma, Oppenheimer et al. 2009). Dans nos pays dits « développés », l'accès aux TSO bien que faisant partie intégrante des politiques publiques restent souvent éparse et emprunt de beaucoup de stigmatisation (Merrill 2002; Anstice, Strike et al. 2009). Au vu des progrès réalisés en termes d'accès aux ARV dans les pays développés, il semble légitime de penser que l'accès aux TSO peut être amélioré par une mobilisation des acteurs de terrain et surtout par une reconnaissance de l'addictologie et de ses connexions avec d'autres disciplines telles que psychologie, infectiologie, psychiatrie ou travail social.

Les études sur l'observance aux TSO n'ont pas mené au même consensus que celles concernant les ARV. En effet, un « groupe de travail sur les essais cliniques et le VIH » faisant intervenir des experts internationaux a permis d'élaborer un outil de mesure de l'observance aux ARV afin d'optimiser son évaluation dans les essais cliniques et d'améliorer dans la pratique clinique les mesures mises en œuvre pour la faciliter (Chesney, Ickovics et al. 2000; Reynolds, Sun et al. 2007). Concernant les TSO, les évaluations sur l'observance présentent des critères de jugement très divergents d'une étude à une autre. L'un des critères fréquemment étudié est la capacité du patient à rester en traitement ou la rétention en traitement (Mattick, Kimber et al. 2008). D'autres études prennent l'exemple des ARV pour appliquer aux traitements de substitution la définition en termes de pourcentage de comprimés (ou flacons) pris par le patient (Lucas, Mullen et al. 2007; Semba, Ricketts et al. 2007). Enfin, une autre méthode d'évaluation de l'observance consiste à étudier les consommations associées d'opioïdes, en dehors du traitement prescrit (De Castro and

Sabate 2003). Ainsi, la diversité des critères jugés pour mesurer l'efficacité d'un TSO reflète en quelque sorte la diversité de la pratique médicale dans la prise en charge des personnes dépendantes aux opiacés. A cette absence de consensus autour de la définition de l'observance aux TSO viennent s'ajouter des difficultés dans l'acception d'un terme pour définir la thérapeutique utilisée dans la dépendance aux opiacés. Historiquement, ces traitements ont été nommés « traitement de substitution aux opiacés » tels que je les ai appelés dans ce travail. Dans des contrées anglo-saxones, le terme de « traitement médical de maintenance » ou « medical maintenance treatment (MMT) » a prévalu au cours de ces dernières décennies. Or, l'opinion publique, politique et même certains professionnels de santé considèrent encore ces traitements comme de simples substituts, plutôt que comme de véritables médicaments efficaces pour réduire les risques liés aux comportements addictifs et à la prise de drogues illicites (Gerra, Maremmani et al. 2009). Ainsi, cet article récent semblerait vouloir faire glisser une nouvelle terminologie pour ces médicaments en les dénommant « traitements agonistes aux opioïdes » ou « opioid agonist treatment ». Alors que l'OMS parlait dans son document de 2004 de traitement de substitution aux opiacés et de rétention en traitement[34], elle parle aujourd'hui dans son tout dernier rapport de 2009 de « traitement agoniste d'entretien » ou « agonist maintenance treatment » [35]. En bref, le débat n'est pas clos mais les acteurs concernés tendent vers la même perspective de voir ces traitements reconnus à leur juste valeur. En attendant, la diversité et l'instabilité des termes choisis dans ce domaine, ne contribue pas à l'harmonisation des pratiques et à avancer sur des questions de fond, en faveur du patient.

L'idée de notre analyse sur la cohorte des patients inclus dans MANIF 2000 est de définir l'observance aux TSO telle qu'elle nous apparaissait la plus pertinente pour une amélioration de l'efficacité de ces traitements. Ensuite, une fois l'observance aux TSO définie et évaluée, l'objectif principal de notre article est de montrer les facteurs associés à la non-observance aux TSO.

[34] WHO/UNODC/UNAIDS position paper: Substitution maintenance therapy in the management of opioid dependence and HIV/AIDS prevention, 2004.
[35] WHO report: Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence, 2009.

Comme nous l'avons observé dans le cas du VIH, une inadéquation des soins ou du modèle de prise en charge peut avoir un impact négatif sur l'observance au traitement ARV. En considérant l'injection de buprénorphine, normalement administrée par voie sublinguale, comme un signe de non-observance, les résultats de l'enquête Subazur nous ont permis de mettre en lumière les facteurs associés à ce détournement de la voie d'administration. Ils sont principalement liés à une inadéquation de la prise charge de la dépendance aux opiacés tels que la présence de troubles psychiatriques, la perception des dosages prescrits comme inadéquats (Roux, Villes et al. 2008), mais aussi la problématique des personnes « sans domicile fixe » pour lesquelles la buprénorphine n'est pas reconnue comme la meilleure option thérapeutique (Blanchon, Boissonnas et al. 2003). De la même manière qu'avec l'injection de buprénorphine, le sniffing du traitement, ou détournement du médicament par voie nasale, s'est avéré être associé à une inadaptation du traitement par buprénorphine pour ce profil de patient décrivant souvent une histoire de dépendance à la cocaïne (Roux, Villes et al. 2008). Ainsi, l'insatisfaction du patient vis-à-vis du traitement prescrit nous laisse penser que l'offre des TSO ou des modèles de prise en charge n'est pas suffisamment diversifiée et accessible face à l'émergence de nouveaux profils de consommateurs de drogues (Davoli, Pasqualini et al. 2007; Des Jarlais, Arasteh et al. 2007). Dans le contexte de l'addictologie, l'importance de prendre en compte le ressenti du patient vis-à-vis du traitement ou des soins est plus vraie que dans n'importe quelle autre discipline de la médecine. L'absence de critères biologiques qui pourraient faire l'objet de critères d'efficacité d'une prise en charge requiert d'autres éléments de mesure, et précisément le vécu et le ressenti du patient. C'est la raison pour laquelle le dernier article en cours de rédaction a pour objectif principal d'apporter une définition originale de l'observance aux TSO et d'en étudier les facteurs associés.

Le message principal de notre analyse sur l'observance aux traitements de substitution aux opiacés est la mise en évidence de la nécessité de considérer la prise en charge de la dépendance aux opiacés comme la prise en charge d'une maladie chronique, qui peut se stabiliser, s'estomper voire disparaître. L'objectif de la mise sous traitement n'est pas immuable et commun à tous. Elle doit se discuter en permanence entre, d'un côté, le patient et son vécu de la maladie et des soins et, de l'autre, le médecin et son savoir médical (McLellan, McKay et al. 2005). Ici, la notion de réduction des risques prend tout son sens

puisqu'elle représente une approche graduelle allant d'un état de dépendance aux opiacés susceptible de mettre en danger le patient à une stabilisation qui vise à substituer complètement la prise d'opiacés non prescrits par un traitement médical. Un essai clinique randomisé apporte des résultats intéressants qui viennent corroborer notre idée que la méthode pédagogique visant à modifier les comportements n'est pas la première étape à mettre en avant dans la relation thérapeutique (Chawarski, Mazlan et al. 2008). Cet essai réalisé sur 24 patients substitués par buprénorphine en Malaisie a consisté à comparer après 2 semaines de traitement le groupe de patients suivis selon la pratique courante et le groupe de patients ayant reçu une intervention, soit un entretien individuel sur la réduction des risques liés aux drogues et un système de récompense pour l'abstinence vis-à-vis des opiacés. Les résultats montrent qu'il y a une diminution des comportements à risque liés au VIH dans les 2 groupes mais aucune différence entre eux. Ainsi, la réduction des risques liés à la consommation de drogues apparaît comme une étape prioritaire par rapport à des recommandations exigeant l'abstinence vis-à-vis des opiacés.

Dans les étapes préliminaires de la stabilisation, les résultats de Winstock et al. sont la preuve que cette manière d'aborder la dépendance aux opiacés offre des bénéfices importants. Ils montrent que le fait de réaliser auprès de son patient un examen des sites d'injection de drogues permet non seulement de prendre en charge des affections cutanées ou vasculaires pouvant être à l'origine de complications mais aussi de délivrer des messages de prévention autour de la consommation de drogues et d'en limiter les dommages (Winstock, Nittis et al. 2009).

Pourtant, l'approche clinique incluant la réduction des risques n'est pas reconnue aujourd'hui à sa juste valeur. Un article particulièrement intéressant en fait la démonstration à l'échelle internationale. Nous avons tenu à participer à la vulgarisation de cette information en reprenant cette publication à travers une analyse critique pour la revue française Swaps[36] (Annexe p.165). L'article en question de Dan Small et Ernest Drucker publié dans *Harm reduction Journal* le 7 mai 2008 s'intitule « Retour à Galilée ? L'inquisition de l'Organe international de contrôle des stupéfiants (OICS) » (Small and Drucker 2008).

[36] Roux P. et Carrieri M.P. L'OICS : ennemi de la Réduction des Risques ? Swaps 2008 (51) :p.12-14.

Aujourd'hui, peu de monde imagine à quel point le contrôle international des drogues et des substances dites « psychotropes » se trouve aux mains d'une poignée de personnes. Certes, on pourrait être rassuré de les savoir sous la responsabilité des Nations Unies… mais les récentes déclarations de l'Organe international de contrôle des stupéfiants (OICS, ou INCB en anglais) confirment son aveuglement face aux acquis de la réduction des risques. Le rôle premier de l'OICS est de contrôler l'utilisation des substances pouvant faire l'objet d'abus ou de détournement (stupéfiants et autres substances psychotropes) tout en permettant leur mise à disposition à des fins médicales et scientifiques. Or, afin de contrôler l'abus qui semble être son objectif premier, l'OICS influe sur les politiques internationales et tend à réduire de manière inquiétante l'accès, non seulement aux traitements de substitution et aux programmes de RdR pourtant reconnus pour leur efficacité en termes de santé publique, mais aussi aux antalgiques opiacés (Taylor 2007) qui jouent un rôle majeur dans le traitement de la douleur[37]. Il prône de plus une politique de plus en plus répressive sur le contrôle des drogues dont les conséquences directes peuvent se mesurer par le nombre d'arrestations et d'incarcérations, une augmentation du VIH (Friedman and Sherman 2006) et des overdoses (Hammersley, Cassidy et al. 1995). Dans un article récemment paru dans *The Lancet,* Joanne Csete et Daniel Wolfe exposent comment l'OICS a dérogé à ses missions (Csete and Wolfe 2008). En n'opposant aucune sanction à un pays tel que la Russie, où buprénorphine et méthadone sont considérées comme illégales, même dans un cadre médical, le bureau va à l'encontre des principes édictés par la Convention de 1961 (Small and Drucker 2007). De même, l'OICS ne s'est jamais prononcé contre les méthodes de traitement utilisées dans certains pays qui incluent l'incarcération, les travaux forcés voire les électrochocs ou la lobotomie. Au cours de la « guerre aux drogues » menée par la Thaïlande en 2003, plus de 2500 usagers de drogue ont trouvé la mort et 50000 ont été incarcérés. L'OICS n'a pourtant pas hésité à exprimer sa confiance envers le gouvernement thaïlandais, l'encourageant à continuer ses « recherches » en termes de lutte contre la toxicomanie, estimant qu'elles auraient permis de diminuer la consommation de méthamphétamine.

[37] Par ailleurs, la Mildt a proposé en 2006 de créer un fonds mondial destiné à favoriser la prescription des opiacés pour lutter contre la douleur. Cette initiative a été reprise par l'UE et votée à la session 2006 de la commission des stupéfiants de l'ONU à Vienne. L'OICS et l'OMS sont chargés de la mettre en route.

Alors que l'efficacité des approches de RdR est désormais prouvée scientifiquement, l'OICS apparaît ainsi comme un dangereux « totem » des approches répressives, inefficaces et obsolètes. C'est pourquoi Csete et Wolfe plaident dans leur article pour un renouvellement des membres de l'OICS afin d'y associer des personnes favorables à la RdR.

L'article de deux experts nord-américains, Dan Small et Ernest Drucker, établit un parallèle audacieux entre la vision copernicienne de l'univers soutenue par Galilée au XVII^{e} siècle et la politique des drogues qui reconnaît aujourd'hui la RdR comme un outil majeur de prévention (Small and Drucker 2008). Cette riche leçon sur la relation entre croyance et développement du savoir humain n'a manifestement pas été retenue par l'OICS. Porté par des croyances depuis longtemps révolues, celui-ci déploie une violente et dangereuse politique prohibitionniste et fait à son tour preuve d'aveuglement en condamnant les mesures phares de RdR, telles que l'accompagnement à l'injection dans des populations marginalisées et l'accès aux traitements de substitution dans des pays où les épidémies de VIH et d'hépatites ne cessent de croître et tuent chaque année des milliers de personnes.

Avant les années 1990, la France menait une politique proche de celle prônée par l'OICS et présentait des résultats catastrophiques (Carrieri and Spire 2008): 40% de prévalence du VIH chez les usagers de drogues et 500 overdoses annuelles, sans parler de la criminalité liée aux drogues. A partir de 1995-96, la France est passée à une politique intégrant la réduction des risques qui a largement démontré son efficacité (Emmanuelli and Desenclos 2005) : impact sur l'épidémie à VIH, réduction des pratiques d'injection et des overdoses …

Le chemin de la réduction des risques a été judicieusement pris, mais de nombreux efforts restent à fournir, tout particulièrement au sein du système pénitentiaire. En matière de législation sur la consommation de drogues, le risque d'un renforcement du système pénal aurait pour conséquence de gonfler les effectifs en milieu carcéral. Or les conditions actuelles de détention en France – surpeuplement des prisons, risques de contamination par le VIH et les hépatites et enfin, absence de programme de réduction des risques – sont dangereuses (Michel, Carrieri et al. 2008).

La Mildt, organisme chargé de coordonner l'action du gouvernement français dans tous les domaines touchant à la toxicomanie, paraît pourtant emprunter le même chemin que l'OICS, suscitant l'inquiétude de nombreux cliniciens, chercheurs et représentants d'associations, comme en témoigne la prise de position publiée dans *Libération* le 26 mai (Libération 2008).

Notre système de prise en charge des usagers de drogues est utilisé comme modèle pour des pays nécessitant la mise en œuvre de mesures urgentes pour faire face à l'épidémie VIH. Puisse ce système rester un exemple et le chemin déjà parcouru en matière de réduction des risques ne pas être anéanti par le spectre de l'Inquisition.

Pourtant, il semble que les pouvoirs publics nécessitent d'arguments supplémentaires pour étendre la politique de réduction des risques sur le plan international. Les résultats de ces travaux tentent d'en apporter à l'échelle du contexte français mais surtout tentent de souligner les bénéfices directs que cette approche peut produire dans la pratique clinique face à des populations de patients « difficiles à traiter » et pas seulement. Comme l'exprime très justement Jean-Pierre Couteron, le président de l'ANIT (Association Nationale des Intervenants en Toxicomanie), la RdR a contribué à faire émerger les notions d'usager expert et celle d'accompagnement. Ainsi, ce message devrait être entendu aussi bien par les praticiens que par les politiques.

Aujourd'hui, l'épidémie du virus de l'hépatite C touche essentiellement les usagers de drogue. Bien que de plus en plus d'efforts soient déployés pour limiter sa diffusion, en termes prévention et de soins, la prévalence de l'infection dans ces populations vulnérables reste élevée, entre 50 et 90% (Backmund, Reimer et al. 2005). De plus, la prise en charge des personnes infectées par le VHC reste souvent très cloisonnée et n'a pas atteint le niveau de pluridisciplinarité que l'on peut trouver dans le domaine du VIH. C'est la raison pour laquelle les données issues de l'étude longitudinale HEPAVIH ont été exploitées afin de présenter des résultats préliminaires sur des patients coinfectés par le VIH et le VHC.

<u>Perspective 3</u> : Intégrer la Réduction des Risques à la pratique clinique dans le contexte de la prise en charge des patients infectés par le virus de l'hépatite C

L'infection par le virus de l'hépatite C touche essentiellement des personnes ayant des problématiques passées ou actuelles d'usage de drogues. Sa prise en charge dont l'efficacité est bien reconnue représente aujourd'hui la pierre angulaire de la lutte contre le virus. Pourtant, l'accès aux soins pour les usagers de drogue infectés par le VHC n'est pas à la

hauteur des besoins et des recommandations (Birkhead, Klein et al. 2007; Mehta, Genberg et al. 2008).

A travers la cohorte HEPAVIH de patients coinfectés VIH-VHC, nous nous sommes posés une série de questions afin d'améliorer la prise en charge de ces patients. L'une des questions préliminaires est de savoir jusqu'à quel point l'initiation d'un traitement anti-VHC a un impact sur l'observance aux ARV (Weiss, Brau et al. 2009). Les données nous permettront de comprendre quels sont les déterminants de l'observance aux ARV chez des personnes coinfectées VIH-VHC. Ensuite, l'approche que nous avons développée pour l'évaluation de l'observance aux ARV, largement décrite dans les chapitres précédents, doit être appliquée à l'étude de l'observance au traitement anti-VHC. Actuellement, il n'existe pas de consensus clair sur le niveau d'observance requis pour optimiser la réponse virologique au traitement. Le niveau recommandé est d'au moins 80% de la dose prescrite d'interféron, 80% de la dose prescrite de ribavirine pour 80% de la durée prescrite (80/80/80) (McHutchison, Manns et al. 2002) mais aucun score d'observance n'a été validé de manière aussi consensuelle que le groupe de travail pour les essais cliniques sur le VIH (ACTG) ne l'a fait pour l'observance aux ARV (Chesney, Ickovics et al. 2000). Une fois ce score construit, nous pourrons étudier les déterminants de l'observance au traitement anti-VHC. Cette question est fondamentale dans cette population de personnes coinfectées par le VIH et le VHC dont une grande partie reste encore relativement en marge des soins. En effet, la prévalence du VHC impose de favoriser l'accès au dépistage et aux soins de ces patients et pour ce faire d'assurer une observance optimale pour assurer l'efficacité thérapeutique.

L'approche qui consiste à intégrer la réduction des risques dans la pratique médicale commence à voir le jour dans le domaine de l'addictologie mais reste encore relativement marginale en médecine générale, en milieu hospitalier et notamment dans les disciplines qui gravitent autour du VHC et tout particulièrement en hépato-gastro-entérologie. Un essai d'intervention visant à mieux coordonner la prise en charge de l'infection par le VHC en médecine de ville a montré que les généralistes peuvent jouer un rôle important pour améliorer l'accès aux soins pour ces patients (Cullen, Stanley et al. 2006). De plus, dans le contexte d'un centre de prise en charge des personnes dépendantes aux opiacés, cette

approche visant à mieux prendre en charge les usagers de drogue infectés par le VHC a été développée et les clés de sa réussite s'appuient sur les principes suivants : dépistage régulier du VHC, diagnostic clinique et détermination du besoin pour un traitement anti-VHC, utilisation de critère large d'inclusion au protocole thérapeutique anti-VHC, et flexibilité des dosages de TSO (Hallinan, Byrne et al. 2007). Dans des spécialités telles que l'infectiologie ou l'hépato-gastro-entérologie confrontée fréquemment à des populations infectées par le VIH et/ou le VHC, cette approche est pratiquée de manière très sporadique. Pourtant, la problématique de la prise en charge du VHC dans cette population est d'autant plus complexe qu'elle concerne une population majoritairement constituée d'anciens consommateurs de drogues ou d'individus encore dépendants aux opiacés (Roy, Hay et al. 2002), présentant également des comorbidités psychiatriques (Golub, Latka et al. 2004) et des problèmes liés à l'usage d'alcool (Campbell, Hagan et al. 2006). Ainsi, la RdR doit intégrer toutes ces dimensions afin de favoriser l'accès au traitement anti-VHC pour des personnes qui ont souvent du mal à mesurer les enjeux d'un tel traitement.

Avant d'envisager l'élaboration d'un score de mesure de l'observance au traitement anti-VHC sur le modèle de celui de l'observance aux ARV, nous avons tenu à étudier de plus près la relation de ces patients atteints du VHC mais aussi du VIH avec leur médecin. L'article suivant, soumis pour publication, montre à quel point l'approche que nous prônons passe avant tout par une meilleure communication entre le patient et son médecin et peut jouer un rôle dans la promotion de l'accès aux soins. Il s'intitule : « Facteurs associés à la sous-estimation de la consommation d'alcool par le patient en face-à-face avec son médecin : le rôle du médecin ».

Chez les patients coinfectés par le VIH et le VHC, la consommation d'alcool représente un problème majeur non seulement par son effet sur l'évolution de la maladie hépatique (Pessione, Degos et al. 1998) mais aussi par son impact négatif sur l'efficacité du traitement anti-VHC (Anand, Currie et al. 2006). Elle est également connue pour entraver l'observance aux ARV des patients traités pour leur VIH (Samet, Horton et al. 2004). Par conséquent, elle constitue aux yeux du médecin un enjeu important dans la prise en charge de son patient coinfecté par le VIH et VHC, et pour le patient une barrière à l'accès au traitement du VHC (Nunes, Saitz et al. 2006). L'évaluation de la consommation d'alcool par le médecin apparaît comme une étape importante dans le processus de mise sous traitement anti-VHC, pouvant

être rendue difficile par le biais de désirabilité qu'elle induit (Embree and Whitehead 1993). Comme cela a déjà été démontré auparavant, le patient tend par ce phénomène à sous-estimer sa consommation d'alcool face à son médecin (Wurst, Haber et al. 2007). Plusieurs études ont montré que la consommation d'alcool est mieux renseignée grâce à un auto-questionnaire (Del Boca and Darkes 2003) car il est connu que le médecin peut avoir une influence sur la déclaration du patient (Zickmund, Hillis et al. 2004; Blixen, Webster et al. 2008). L'objectif de cet article est de mettre en évidence les facteurs associés à la sous-estimation de la consommation d'alcool déclarée par le patient face à son médecin en utilisant les données issues de la cohorte HEPAVIH de patients coinfectés par le VIH et le VHC.

Parmi les 430 patients inclus dans cette analyse, l'auto-questionnaire AUDIT-C a permis d'identifier que près de 38% d'entre eux déclarent une consommation excessive d'alcool. De plus, 14% des patients ont sous-estimé leur consommation au cours de la visite médicale. Après l'analyse multivariée, plusieurs variables identifiées comme déterminants de cette sous-déclaration concernaient les caractéristiques du médecin telles que l'âge supérieur à 40 ans, la spécialité d'hépatologue et le fait de considérer le patient comme un usager de drogue par voie intraveineuse. Enfin, les patients classés en stade C pour leur VIH et ceux traités par ARV avaient moins de risque de sous-déclarer leur consommation d'alcool. Ce dernier résultat n'étonne pas tant la mise sous ARV et le suivi à long-terme des patients infectés par le VIH nécessite l'instauration d'une relation de confiance entre le médecin et son patient (Preau, Leport et al. 2008). Dans cette étude, les ruptures de confiance entre le médecin et le patient sont relativement peu fréquentes d'autant plus lorsque le patient a connu des événements cliniques graves (stade clinique C).

En revanche, les résultats sur l'influence des caractéristiques du médecin sont à interpréter avec attention. Les patients atteints du VHC éprouvent des difficultés à parler de leur consommation d'alcool (ou de drogues) à leur médecin et ceci provient en partie du regard porté sur ces pratiques qui tend à les stigmatiser (Zickmund, Ho et al. 2003; Paterson, Backmund et al. 2007). Ces résultats rejoignent ceux d'une étude menée par Thom et al. qui rapportent les difficultés des patients suivis en médecine de ville à parler de leur problème avec l'alcool comparés à ceux suivis dans une clinique spécialisé en alcoologie (Thom, Brown et al. 1992). Notre étude met en relief le fait que ces difficultés ne sont pas seulement

propres à la médecine ambulatoire mais surviennent également dans des disciplines telles que l'hépatologie, qui n'ont pas pour mission première de prendre en charge les personnes présentant des conduites addictives. Pourtant, les spécialistes du VHC sont confrontés fréquemment à ce type de patients, au même titre que les spécialistes du VIH. Comme Palepu et son équipe le soulignent très justement, une meilleure coordination des soins entre hépatologues, infectiologues, addictologues et généralistes est nécessaire pour palier ces problèmes de communication (Zickmund, Hillis et al. 2004) et d'adéquation de la prise en charge dans des services d'hépatologie (Palepu, Cheng et al. 2006).

Les recommandations actuelles préconisent une abstinence totale vis-à-vis de la consommation d'alcool ou une réduction de la consommation avant l'initiation d'un traitement anti-VHC, plus spécifiquement chez les patients coinfectés VIH-VHC (Soriano, Puoti et al. 2007; Rockstroh, Bhagani et al. 2008). En revanche, leurs applications peuvent dépendre de la relation du médecin à son patient et de la perception du médecin vis-à-vis de son patient. Pourtant, Anand et son équipe ont montré que l'usage d'alcool chez des patients qui restent en traitement anti-VHC jusqu'à la fin de la période prévue par le protocole ont une réponse immuno-virologique comparable à ceux qui ne consomment pas d'alcool (Anand, Currie et al. 2006). C'est la raison pour laquelle les consommateurs modérés d'alcool ne devraient pas être systématiquement exclus du protocole de mise sous traitement anti-VHC (Schiff and Ozden 2003). Nos résultats indiquent la variabilité des pratiques cliniques face à des patients coinfectés présentant des conduites addictives et leur impact sur la prise en charge globale et sur l'accès au traitement anti-VHC.

Comme les résultats de cette dernière analyse le suggèrent, le médecin –et sa relation à son patient- tient une place importante dans la décision de débuter un traitement anti-VHC chez un patient ayant pourtant les indications biologiques de mise sous traitement. En effet, la perception du médecin concernant la capacité du patient à suivre la prescription liée au traitement anti-VHC est actuellement une des barrières connues d'accès au traitement (Wagner and Ryan 2005; Mehta, Genberg et al. 2008). Ainsi, les recommandations autour de la mise sous traitement anti-VHC sont en perpétuelle remise en question et plus particulièrement autour des critères d'éligibilité. Pourtant, de nombreuses études ont déjà montré que les usagers de drogues actifs ou anciens, lorsqu'ils bénéficient d'un suivi adapté à leurs problématiques et d'une prise en charge globale (logement, soins médicaux, prise en

charge psychiatrique, programmes d'échange de seringues, TSO), peuvent être aussi observants que des patients ne présentant pas ces facteurs de risque (McHutchison, Manns et al. 2002; Robaeys, Van Vlierberghe et al. 2006; Bruggmann, Falcato et al. 2008).

Dans une revue de la littérature récemment publiée, Weiss et al. proposent d'étudier l'observance au traitement anti-VHC sur le modèle de la recherche mise en œuvre autour de l'observance aux ARV (Weiss, Brau et al. 2009). Aussi, nous nous appuierons sur cette publication pour engager une démarche analytique de l'observance au traitement anti-VHC dans l'étude HEPAVIH de la même manière que nous avons traité l'observance aux ARV et aux TSO grâce aux données de MANIF 2000, VESPA ou Subazur. La construction d'un score d'observance au traitement anti-VHC devrait nous permettre de mieux saisir les déterminants de l'observance, comme nous les avons mis en évidence pour l'observance aux ARV, afin d'adapter la prise en charge à des facteurs extra-médicaux et de favoriser l'émergence de recommandations claires sur l'initiation d'un traitement anti-VHC.

La pratique de la réduction des risques dans des disciplines autres que l'addictologie mérite d'être abordée et d'être évaluée, notamment dans le cas des personnes infectées par le VHC. Cette idée d'intégrer la RdR dans tous les champs disciplinaires de la médecine renvoie à une question posée par Don Des Jarlais dans un commentaire récent, « faut-il mettre en place un système séparé de prise en charge intégrant la RdR pour les usagers de drogue ou bien intégrer ces dispositifs au système de soins classique ? » (Des Jarlais 2009). Au vu des résultats présentés dans ce travail, la réponse tendrait à l'affirmation positive en faveur d'une intégration et d'une diffusion de la RdR dans la pratique médicale. Néanmoins, la communauté médicale nécessite encore des preuves scientifiques pour être confortée dans cette direction.

CONCLUSION

Le médicament : vecteur d'un savoir partagé entre soignant et soigné

Lorsque l'on s'intéresse au médicament et surtout au patient auquel il est destiné, il est difficile de s'affranchir des effets qu'il va produire chez cet individu, en termes d'efficacité mais également de toxicité ou de gêne[38]. Les essais cliniques en amont de la mise sur le marché du médicament ont pour fonction de les décrire et de démontrer que ces effets sont ceux attendus pour traiter une pathologie bien précise. Or, ces effets qui pourtant peuvent être également inattendus voire indésirables sont intimement liés à la relation que le patient va engager avec son traitement et tout particulièrement à l'observance thérapeutique. Questionner le patient sur ces effets revient à mieux comprendre de quoi est faite cette relation intime, qui souvent est gardée trop secrète par le patient, afin de la rendre plus tolérable et plus efficace. En d'autres termes, pour qu'elle ne soit que le prolongement d'un mouvement intime[39], le médecin doit laisser au patient la liberté de raconter ce qu'il vit avec son traitement. Ainsi, le médicament devient le vecteur d'un savoir partagé qui n'était perçu à l'origine qu'en tant que produit d'une compétence médicale et unilatérale.

Le médicament, appelé remède dans certains contextes, condense non seulement la rationalité médicale qui nous vient de tout un savoir scientifique et technique, mais il condense aussi (et surtout) de multiples transactions relationnelles (Pierron 2008) que nous avons tendance à laisser de côté. Ce sont ces effets qui donnent au remède sa caractéristique « miraculeuse », son pouvoir de guérir lorsqu'il est dispensé à bon escient et en adéquation avec les attentes du patient. De nombreuses études qualitatives se sont attachées à montrer à plusieurs reprises dans différents domaines le pouvoir symbolique du médicament[40]. En regardant de plus près la relation entre le patient et le médicament qui lui est prescrit, l'approche descriptive et approfondie du parcours thérapeutique des patients

[38] Rappelons que « médicament » vient du terme *pharmakon* qui signifie à la fois remède et poison
[39] Terme repris à M.Foucault dans *Naissance de la clinique.*
[40] Collin J., Observance et fonctions symboliques du médicament, Gérontologie et société 2002/, n° 103, p. 141-159.

montre que la prise d'un médicament suppose de la part de l'usager le déploiement d'une activité et la mobilisation de ressources[41]. Cette participation du patient à la prise en charge, appelée comme nous l'avons vu en introduction l'*empowerment*, doit être reconnue comme partie intégrante du processus de soins et c'est ce que ce travail s'est attaché à montrer. L'expérience du patient avec ses traitements ou vis-à-vis de la prise en charge en général est un moyen de communication que le médecin doit saisir afin d'optimiser la relation thérapeutique. Tout signe de non-observance, comme tout symptôme perçu par le patient, est un signe à prendre en compte dans la pratique du clinicien[42].

La voix du monde qualitatif guide les pas de l'approche quantitative

Les différents résultats de nos analyses quantitatives montrent bien que la qualité des soins dispensés, tout particulièrement dans le cas de la prise en charge de patients « difficiles » car plus vulnérables, est également visible à travers des critères subjectifs issus de la perception du patient. Cette approche est valable dans toutes les disciplines de la médecine, à plus ou moins grande échelle. Une étude récente menée dans le domaine de la cancérologie sur 495 femmes atteintes du cancer du sein nous révèle que l'efficacité du traitement est hautement corrélée à la satisfaction du patient vis-à-vis des soins reçus (Chen, Tao et al. 2008). Dans un contexte plus général, une toute récente étude a tenté de montrer comment la communication dans la relation médecin-patient pouvait jouer un rôle thérapeutique dans la guérison des patients (Street, Makoul et al. 2009). La définition que les auteurs donnent d'une communication efficace reprend les idées que nos résultats ont suggérées telles que « savoir partagé », « confiance », « accès à des soins adaptés ». L'ensemble de ces résultats vient confirmer que le médecin qui demande à son patient d'être observant à ses recommandations doit avant tout les adapter à son patient et à ses pratiques afin de ne pas entraver sa liberté et sa volonté de se soigner. Ces résultats viennent soutenir notre démonstration de la nécessité de prendre en compte la subjectivité du patient dans la pratique clinique. Les chiffres issus de ces analyses statistiques viennent valider ce que l'on sait déjà depuis bien longtemps à travers l'analyse de cas pratiquée dans

[41] Akrich, M. (1995). "PETITE ANTHROPOLOGIE DU MEDICAMENT." Techniques et Culture 25-26: 129-157.
[42] Foucault, M. (1963). Naissance de la clinique. Puf. Paris: p.92-94.

des disciplines telles que l'anthropologie, la sociologie ou la psychologie clinique. Aujourd'hui c'est l'approche quantitative qui vient porter à la connaissance du plus grand nombre, par le plus grand nombre, ces données cruciales dans le domaine de l'observance thérapeutique.

Cette validation par les nombres appuie la légitimité de l'extrapolation de certains phénomènes déjà décrits auparavant à travers des études qualitatives (Vervoort, Borleffs et al. 2007). En revanche, la compréhension des phénomènes d'observance continuera à s'étoffer grâce à l'approche qualitative (Sankar, Golin et al. 2006), tout particulièrement dans le cas des personnes concernées par un usage problématique de drogues ou par une certaine vulnérabilité, connus pour avoir un impact négatif sur l'observance thérapeutique (Arnsten, Demas et al. 2002; Peretti-Watel, Spire et al. 2006). Pour le clinicien, vouloir amener son patient à prendre les traitements tels qu'il les a prescrits, revient à prendre en compte non seulement le rapport du patient à son traitement mais aussi le rapport de l'individu à des produits de « jouissance » qui bien souvent l'a conduit à cet état pathologique. Dans le cas des patients inclus dans les études MANIF 2000, Subazur ou HEPAVIH, ils sont bien souvent caractérisés par un rapport de dépendance à l'héroïne, à d'autres opiacés ou encore à d'autres produits (cocaïne, benzodiazépines). C'est pourquoi nous avons tenu à explorer la consommation de drogues du patient tel qu'il nous la raconte afin de mieux considérer sa parole. Dans le cadre de la recherche épidémiologique, le récit du patient est limité à l'espace proposé par des questionnaires standardisés mais permet ensuite d'en mesurer l'impact sur des critères d'amélioration de la santé. Dans le contexte de la clinique, comme le suggère Michèle Benhaim dans ses travaux de psychologie clinique en un lieu de soins et d'accueil pour usagers de drogue, il s'agit là de faire une offre de parole ayant pour effet d'instituer l'autre comme sujet de demande[43]. La parole qui reconstruit le lien social lorsqu'elle a pour réceptacle l'écoute d'un intervenant apparaît également comme un outil de soins pour le médecin. Autour du médicament, on perçoit l'importance d'une construction similaire de la relation thérapeutique dans laquelle les propos de l'un ne peuvent s'affranchir de ceux de l'autre.

Dans le cas de la dépendance aux opiacés, bien que de nombreux chercheurs se soient interrogés sur la question de l'observance aux TSO, nous en sommes aux balbutiements si

[43] Benhaim, M. 2005. Déliaisons sociales et désubjectivation. Cliniques méditerranéennes, 72, 103-112.

l'on compare le savoir acquis dans le domaine de l'observance aux ARV. En revanche, si l'on observe de plus près la relation du patient à son traitement, cette approche qui consiste à écouter le ressenti du patient pour mieux le prendre en compte nous enseigne tout le processus par lequel le patient réduit peu à peu sa consommation de drogues illicites et surtout les risques associés. De nombreux travaux anthropologiques se sont attachés à dénouer cette relation entre un usager de drogue et son produit de consommation[44]. L'ouvrage collectif dirigé par Jon Elster intitulé « Addiction : Entrées et Sorties » dresse un état des connaissances théoriques sur les processus de dépendances aux produits et permet de mieux comprendre jusqu'à quel point l'usager est libre ou non face à des consommations problématiques et le contexte social peut influencer de telles pratiques à risque[45].

Dans le cas du VHC, du chemin reste à parcourir pour rejoindre l'avancée des connaissances que nous avons acquises autour de l'observance aux ARV. Déjà, il est possible d'anticiper une problématique très proche de celle du VIH, tant les deux virus coexistent dans certaines populations. L'infection par le virus de l'hépatite C est représentée essentiellement par des personnes ayant eu une histoire de dépendance aux opiacés, connues pour être plus sensibles aux effets indésirables et plus à risque de symptômes perçus (Carrieri, Villes et al. 2007). De plus, le traitement de l'hépatite C est à l'origine d'effets indésirables pouvant avoir un impact important sur la qualité de vie des patients (Marcellin, Preau et al. 2007; Marcellin, Preau et al. 2007). Ainsi, l'approche médicale doit prendre en compte l'expertise que le patient développe à partir de son propre vécu de la maladie et du traitement afin de déceler les facteurs susceptibles d'entraver l'efficacité des soins.

La fin d'un modèle paternaliste et l'avènement de la réduction des risques

C'est le paternalisme de notre médecine contemporaine qui est mis à mal par l'évolution de notre société et les changements qu'elle connaît en termes d'accès à la connaissance. Les modalités de communication ne sont pas outillées de la même façon qu'autrefois mais

[44] Bouhnik P., La drogue comme expérience intime, *Ethnologie française* 2002/2, Tome XXXVII, p. 19-29.
[45] Elster J., Addiction : Entries and Exits, New York : Russell Sage Foundation, 1999, Cambridge University Press.

l'objectif doit rester le même et se baser sur le principe de soigner et avant tout de ne pas nuire[46]. L'idée est d'accompagner le patient à travers un dialogue permanent avec l'usager.

Dans l'éthique de la discussion développée par Habermas, l'objectif est d'arriver à une rationalité commune et non pas à un consensus[47]. Cette idée semble s'insérer avec justesse dans les questions autour de l'observance, qui ne prendra du sens au sein de la relation médecin-patient que lorsqu'elle sera comprise et éprouvée par chacun et résultera de la confrontation des rationalités de chacun. Ainsi, à l'inverse du modèle paternaliste, un autre modèle dit délibératif s'instaure peu à peu visant à établir ce dialogue entre le médecin et le patient. Le consentement du patient[48] défini comme l'acte autorisant le médecin à mettre en œuvre un traitement qu'il a, au préalable, explicité au patient, se trouve de plus en plus au centre du dialogue. Le médecin, détenteur du savoir médical, doit adapter sa manière de le dispenser au malade qu'il a en face de lui. En retour, il pourra s'appuyer sur le savoir du patient, celui basé sur son expérience personnelle, pour parvenir à atteindre des objectifs communs. L'espace donné au patient dans le processus de soins doit comprendre des étapes importantes d'écoute du médecin quant à l'acceptation du patient et surtout sa satisfaction vis-à-vis des soins et des conseils délivrés. Mieux que le jugement de son observance thérapeutique, l'important est de suivre le cheminement du patient et la manière dont il va orienter ses actions au regard de la prescription rédigée par le médecin. L'adéquation entre le comportement du patient et la norme est relative à un grand nombre de déterminants qu'il ne faut laisser de côté.

Il s'agit de ce relativisme que nous avons tenté d'appliquer au suivi de populations de malades, plus ou moins vulnérables, qui en fonction d'un grand nombre de paramètres, médicaux ou extra-médicaux, vont moduler leur comportement vis-à-vis de l'observance thérapeutique. Lorsqu'on leur demande d'être observant, de suivre les recommandations dictées par le médecin, ce relativisme nous suggère de nous contenter d'une exigence intermédiaire plus pragmatique. Cela revient à adapter les recommandations à la rationalité du patient qu'il nous décrira à travers ses pratiques et sa perception des soins. Ici, la réduction des risques semblent être une alternative intéressante à l'approche classique qui

[46] Principe sur lequel repose notre médecine édicté par Hippocrate : *« Primum non nocere »*

[47] Jürgen Habermas. *De l'éthique de la discussion*. Paris, « champs », Flammarion, 1992.

[48] Parizeau M.-H., 1993, *Consentement*, dans Hottois G., Parizeau M.-H., Les mots de la bioéthique - un vocabulaire encyclopédique, Bruxelles : De Boeck.

exige une observance optimale pour obtenir les effets thérapeutiques attendus. Pourtant, comme le décrit Nicolas Carrier dans son ouvrage « La Politique de la Stupéfaction », la réduction des risques telle qu'elle est pratiquée aujourd'hui, uniquement appliquée à l'usage de drogues, tend à cautionner la politique globale de lutte contre les drogues [49] puisqu'elle est justifiée uniquement par la lutte contre les risques de transmission du VIH et de plus en plus du virus de l'hépatite C. Or, l'un des collaborateurs de Nicolas Carrier, suggère que la consolidation des pratiques de « réduction des risques » ne peut pas s'expliquer exclusivement par l'avènement et la pérennité des risques que posent de telles infections virales el lien avec la pratique de l'injection[50]. Ce glissement de la réduction des méfaits vers une gestion des risques a pour effet de minimiser l'importance de l'usager – pourtant inhérent au principe humaniste – à la faveur de facteurs de risques[51]. C'est en ça que l'approche de réduction des risques doit restée inhérente à toute pratique thérapeutique en tant que mode de communication, dans le contexte du colloque singulier entre un intervenant (médecin ou autre) et usager d'un système de santé.

On revient ainsi à la réponse à notre problématique qui dit que l'observance est abordée de manière trop disciplinaire pour produire de l'efficacité thérapeutique dans des populations qui n'ont pas la même interprétation de la règle que celles qui se trouvent « au centre de la courbe de Gauss » ou considérées comme « dans la normalité ».

Il existe un parallèle entre les propos du sociologue Michel Weber lorsqu'il aborde l'observance en général et notre conception de l'observance thérapeutique : *La « validité » d'une prescription ne résidera pas dans le constat de son observance mais dans le « fait » que les personnes y trouvent un motif pour orienter leurs activités*[52]. En intégrant plusieurs étapes à l'observance au traitement, allant d'un accès inconditionnel à un accompagnement vers des pratiques conformes aux attentes du médecin, les objectifs semblent plus cohérents et plus à même de faire grandir notre médecine contemporaine.

---

[49] Carrier N. (2008). « La Politique de la Stupéfaction : Pérennité de la prohibition des drogues ». Collection « Le sens social », Presses Universitaires de Rennes.

[50] Ibid. p.281.

[51] Quirion B., Réduction des méfaits et gestion des risques : les frontières normatives entre les différents registres de régulation de la pratique psychotrope, *Déviance et Société* 2002/4, 26, p. 479-495.

[52] Weber M. Economie et société. II : L'organisation et les puissances de la société dans leur rapport avec l'économie, Paris, Plon.

L'accès à un grand nombre d'options thérapeutiques est un des paramètres à prendre en compte pour agir en faveur d'un niveau d'observance requis. Si le traitement choisi n'est pas adapté au patient alors, il faut qu'à ce dernier soient proposées d'autres manières de se soigner, des alternatives dans lesquelles il retrouvera un peu de liberté dans sa démarche de soins. C'est ainsi qu'on se rend compte que observance et accès aux traitements (options thérapeutiques et niveaux de prise en charge) sont intimement liés. En d'autres termes, l'optimisation de l'observance du patient passe par la mise en œuvre par les pouvoirs publics d'un élargissement des choix thérapeutiques afin que chaque individu y trouve le traitement le plus approprié en termes d'efficacité mais aussi de satisfaction. L'expérience subjective du patient intervient ici comme l'un des indicateurs d'adéquation du traitement et de la prise en charge. Le principe est de comprendre la satisfaction ou non et le mieux-être à travers les actions qu'il développe qu'elles soient positives (observance) ou négatives (non-observance). Telle que Foucault l'emprunte à Zimmerman dans son ouvrage *Naissance de la Clinique*, « la perception médicale doit se structurer comme un regard à travers une loupe qui appliquée aux différentes parties d'un objet y fait encore remarquer d'autres parties qu'on y apercevait pas sans cela »[53]. Et ce regard posé sur chacune des parties doit s'associer à l'attention permanente d'une écoute aguerrie des récits du patient. L'écoute de la perception du patient vis-à-vis des soins reçus ou de l'évolution d'une pathologie apporte au médecin des informations cruciales telles que les symptômes perçus. Comme l'écrit Foucault, « c'est l'intervention d'une conscience qui transforme le symptôme en signe. (…) Le symptôme devient donc signe sous un regard sensible à la différence, à la simultanéité ou à la succession, et à la fréquence »[54]. Et ce signe est nécessaire au médecin pour envisager les mesures adaptées pour soigner son patient.

La terminologie que la santé publique a donnée à cette « autogestion du traitement par le patient » évoque, comme on peut le voir dans ce travail, un terrain compliqué, sujet à de nombreuses confusions et remises en question. C'est pourquoi, comme l'écrit Joanne Collin[55], ce rapport au médicament mérite dès lors de déconstruire la notion d'observance et

[53] Foucault, M. (1963). Naissance de la clinique. Puf. Paris: p.14.
[54] Ibid. p.92-94.
[55] J.Collin fait partie de l'équipe sur le Médicament Comme Objet Social et Culturel de la faculté de pharmacie de Montréal.

tous les présupposés qui la sous-tendent. Selon elle, l' « autorégulation de la médication » serait un concept beaucoup mieux adapté pour décrire ce rapport (Collin 2002).
De plus, si en amont de la mise sous traitement, le médecin préjuge d'une incapacité à prendre le traitement comme indiqué, le patient ne se verra pas encouragé à suivre la voie de la prise en charge vers un corpus de professionnels de santé compétents. Les structures « bas seuil » sont connues pour attirer les populations marginalisées qui ne se retrouvent pas dans une prise en charge académique. Prendre des précautions (d'où bas seuil d'exigence mais haut seuil de compétences) avec certains patients semble nécessaire au vu des connaissances déjà acquises par l'expérience. Ceci implique un aménagement des soins déjà existants et donc un élargissement des possibilités de prise en charge (pluri-disciplinarité, nouvelles combinaisons thérapeutiques, …).

L'observation et l'écoute intégrées à la pratique clinique du médecin sont cruciales et doivent permettre de révéler des pratiques témoignant d'un inconfort vis-à-vis du traitement ou de la prise en charge. Les messages de santé publique issus des résultats de nos études apportent non seulement une nouvelle vision de la relation médecin-patient pour la pratique clinique dans un pays tel que la France mais surtout des arguments majeurs en faveur de l'accès aux traitements cités et de leur diversification dans des pays où l'approche répressive domine l'approche sanitaire.

RÉFÉRENCES

Aaron, S., J. M. McMahon, et al. (2008). "Intranasal transmission of hepatitis C virus: virological and clinical evidence." Clin Infect Dis **47**(7): 931-4.

Altice, F. L., D. S. Maru, et al. (2007). "Superiority of directly administered antiretroviral therapy over self-administered therapy among HIV-infected drug users: a prospective, randomized, controlled trial." Clin Infect Dis **45**(6): 770-8.

Altice, F. L., J. A. Mezger, et al. (2004). "Developing a directly administered antiretroviral therapy intervention for HIV-infected drug users: implications for program replication." Clin Infect Dis **38 Suppl 5**: S376-87.

Altice, F. L., F. Mostashari, et al. (2001). "Trust and the acceptance of and adherence to antiretroviral therapy." J Acquir Immune Defic Syndr **28**(1): 47-58.

Anand, B. S., S. Currie, et al. (2006). "Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study." Gastroenterology **130**(6): 1607-16.

Anderson, B. (2007). "Collaborative care and motivational interviewing: improving depression outcomes through patient empowerment interventions." Am J Manag Care **13**(4 Suppl): S103-6.

Anstice, S., C. J. Strike, et al. (2009). "Supervised methadone consumption: client issues and stigma." Subst Use Misuse **44**(6): 794-808.

Antoniou, T. and A. L. Tseng (2002). "Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents." Ann Pharmacother **36**(10): 1598-613.

Applebaum, A. J., M. A. Richardson, et al. (2008). "Gender and Other Psychosocial Factors as Predictors of Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) in Adults with Comorbid HIV/AIDS, Psychiatric and Substance-related Disorder." AIDS Behav.

Arendt, G. (2006). "Affective disorders in patients with HIV infection: impact of antiretroviral therapy." CNS Drugs **20**(6): 507-18.

Arnsten, J. H., P. A. Demas, et al. (2001). "Antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users: comparison of self-report and electronic monitoring." Clin Infect Dis **33**(8): 1417-23.

Arnsten, J. H., P. A. Demas, et al. (2002). "Impact of active drug use on antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users." J Gen Intern Med **17**(5): 377-81.

Assal, J. P. and M. D. Dayer-Metroz (2002). "[Follow-up, therapeutic education, and pharmacologic treatments of patients with type 2 diabetes. Various critical views]." Rev Med Suisse Romande **122**(5): 231-5.

Backmund, M., J. Reimer, et al. (2005). "Hepatitis C virus infection and injection drug users: prevention, risk factors, and treatment." Clin Infect Dis **40 Suppl 5**: S330-5.

Backus, L. I., B. R. Phillips, et al. (2005). "Effects of hepatitis C virus coinfection on survival in veterans with HIV treated with highly active antiretroviral therapy." J Acquir Immune Defic Syndr **39**(5): 613-9.

Bader, A., H. Kremer, et al. (2006). "An adherence typology: coping, quality of life, and physical symptoms of people living with HIV/AIDS and their adherence to antiretroviral treatment." Med Sci Monit **12**(12): CR493-500.

Bangsberg, D. R., E. P. Acosta, et al. (2006). "Adherence-resistance relationships for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness." Aids **20**(2): 223-31.

Barclay, T. R., C. H. Hinkin, et al. (2007). "Age-associated predictors of medication adherence in HIV-positive adults: health beliefs, self-efficacy, and neurocognitive status." Health Psychol **26**(1): 40-9.

Barfod, T. S., J. Gerstoft, et al. (2005). "Patients' answers to simple questions about treatment satisfaction and adherence and depression are associated with failure of HAART: a cross-sectional survey." AIDS Patient Care STDS **19**(5): 317-25.

Bassetti, S., M. Battegay, et al. (1999). "Why is highly active antiretroviral therapy (HAART) not prescribed or discontinued? Swiss HIV Cohort Study." J Acquir Immune Defic Syndr **21**(2): 114-9.

Beach, M. C., J. Keruly, et al. (2006). "Is the quality of the patient-provider relationship associated with better adherence and health outcomes for patients with HIV?" J Gen Intern Med **21**(6): 661-5.

Benhamou, Y., M. Bochet, et al. (1999). "Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfected patients. The Multivirc Group." Hepatology **30**(4): 1054-8.

Berg, K. M. and J. H. Arnsten (2006). "Practical and conceptual challenges in measuring antiretroviral adherence." J Acquir Immune Defic Syndr **43 Suppl 1**: S79-87.

Berg, K. M., J. Mouriz, et al. (2009). "Rationale, design, and sample characteristics of a randomized controlled trial of directly observed antiretroviral therapy delivered in methadone clinics." Contemp Clin Trials **30**(5): 481-9.

Birkhead, G. S., S. J. Klein, et al. (2007). "Integrating multiple programme and policy approaches to hepatitis C prevention and care for injection drug users: a comprehensive approach." Int J Drug Policy **18**(5): 417-25.

Bishay, A., A. Amchentsev, et al. (2008). "A hitherto unreported pulmonary complication in an IV heroin user." Chest **133**(2): 549-51.

Blanchon, T., A. Boissonnas, et al. (2003). "Homelessness and high-dosage buprenorphine misuse." Subst Use Misuse **38**(3-6): 429-42.

Blixen, C. E., N. J. Webster, et al. (2008). "Communicating about alcohol consumption to nonharmful drinkers with hepatitis C: patient and provider perspectives." J Gen Intern Med **23**(3): 242-7.

Bouhnik, A. D., M. P. Carrieri, et al. (2004). "Drug injection cessation among HIV-infected injecting drug users." Addict Behav **29**(6): 1189-97.

Bouhnik, A. D., M. Chesney, et al. (2002). "Nonadherence among HIV-infected injecting drug users: the impact of social instability." J Acquir Immune Defic Syndr **31 Suppl 3**: S149-53.

Bouhnik, A. D., J. P. Moatti, et al. (2002). "Highly active antiretroviral treatment does not increase sexual risk behaviour among French HIV infected injecting drug users." J Epidemiol Community Health **56**(5): 349-53.

Bouhnik, A. D., M. Preau, et al. (2005). "Depression and clinical progression in HIV-infected drug users treated with highly active antiretroviral therapy." Antivir Ther **10**(1): 53-61.

Braithwaite, R. S., M. S. Roberts, et al. (2009). "Do benefits of earlier antiretroviral treatment initiation outweigh harms for individuals at risk for poor adherence?" Clin Infect Dis **48**(6): 822-6.

Braitstein, P., A. Justice, et al. (2006). "Hepatitis C coinfection is independently associated with decreased adherence to antiretroviral therapy in a population-based HIV cohort." Aids **20**(3): 323-31.

Bravo, M. J., L. Royuela, et al. (2007). "More free syringes, fewer drug injectors in the case of Spain." Soc Sci Med **65**(8): 1773-8.

Broadhead, R. S., D. D. Heckathorn, et al. (2002). "Increasing drug users' adherence to HIV treatment: results of a peer-driven intervention feasibility study." Soc Sci Med **55**(2): 235-46.

Bruggmann, P., L. Falcato, et al. (2008). "Active intravenous drug use during chronic hepatitis C therapy does not reduce sustained virological response rates in adherent patients." J Viral Hepat **15**(10): 747-52.

Brun-Vezinet, F., D. Costagliola, et al. (2004). "Clinically validated genotype analysis: guiding principles and statistical concerns." Antivir Ther **9**(4): 465-78.

Campbell, J. V., H. Hagan, et al. (2006). "High prevalence of alcohol use among hepatitis C virus antibody positive injection drug users in three US cities." Drug Alcohol Depend **81**(3): 259-65.

Carballo, E., C. Cadarso-Suarez, et al. (2004). "Assessing relationships between health-related quality of life and adherence to antiretroviral therapy." Qual Life Res **13**(3): 587-99.

Carlin, J. B., R. Wolfe, et al. (1999). "Analysis of binary outcomes in longitudinal studies using weighted estimating equations and discrete-time survival methods: prevalence and incidence of smoking in an adolescent cohort." Stat Med **18**(19): 2655-79.

Carlson, J. J., J. A. Johnson, et al. (2000). "Program participation, exercise adherence, cardiovascular outcomes, and program cost of traditional versus modified cardiac rehabilitation." Am J Cardiol **86**(1): 17-23.

Carpenter, C. C., M. A. Fischl, et al. (1998). "Antiretroviral therapy for HIV infection in 1998: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel." Jama **280**(1): 78-86.

Carrieri, M. P., L. Amass, et al. (2006). "Buprenorphine use: the international experience." Clin Infect Dis **43 Suppl 4**: S197-215.

Carrieri, M. P., M. A. Chesney, et al. (2003). "Failure to maintain adherence to HAART in a cohort of French HIV-positive injecting drug users." Int J Behav Med **10**(1): 1-14.

Carrieri, M. P., C. Leport, et al. (2006). "Factors associated with nonadherence to highly active antiretroviral therapy: a 5-year follow-up analysis with correction for the bias induced by missing data in the treatment maintenance phase." J Acquir Immune Defic Syndr **41**(4): 477-85.

Carrieri, M. P., J. P. Moatti, et al. (1999). "Access to antiretroviral treatment among French HIV infected injection drug users: the influence of continued drug use. MANIF 2000 Study Group." J Epidemiol Community Health **53**(1): 4-8.

Carrieri, M. P., F. Raffi, et al. (2003). "Impact of early versus late adherence to highly active antiretroviral therapy on immuno-virological response: a 3-year follow-up study." Antivir Ther **8**(6): 585-94.

Carrieri, M. P. and B. Spire (2008). "Harm reduction and control of HIV in IDUs in France." Lancet **372**(9637): 448.

Carrieri, M. P., V. Villes, et al. (2007). "Self-reported side-effects of anti-retroviral treatment among IDUs: a 7-year longitudinal study (APROCO-COPILOTE COHORT ANRS CO-8)." Int J Drug Policy **18**(4): 288-95.

Carrieri, M. P., D. Vlahov, et al. (2000). "Use of buprenorphine in HIV-infected injection drug users: negligible impact on virologic response to HAART. The Manif-2000 Study Group." Drug Alcohol Depend **60**(1): 51-4.

Carrieri, P., V. Cailleton, et al. (2001). "The dynamic of adherence to highly active antiretroviral therapy: results from the French National APROCO cohort." J Acquir Immune Defic Syndr **28**(3): 232-9.

Chang, L. W., S. Alamo, et al. (2009). "Two-year virologic outcomes of an alternative AIDS care model: evaluation of a peer health worker and nurse-staffed community-based program in Uganda." J Acquir Immune Defic Syndr **50**(3): 276-82.

Chawarski, M. C., M. Mazlan, et al. (2008). "Behavioral drug and HIV risk reduction counseling (BDRC) with abstinence-contingent take-home buprenorphine: a pilot randomized clinical trial." Drug Alcohol Depend **94**(1-3): 281-4.

Chen, J. Y., M. L. Tao, et al. (2008). "Impact of physician-patient discussions on patient satisfaction." Med Care **46**(11): 1157-62.

Chesney, M. A., J. R. Ickovics, et al. (2000). "Self-reported adherence to antiretroviral medications among participants in HIV clinical trials: the AACTG adherence instruments. Patient Care Committee & Adherence Working Group of the Outcomes Committee of the Adult AIDS Clinical Trials Group (AACTG)." AIDS Care **12**(3): 255-66.

Chung, R. T., J. Andersen, et al. (2004). "Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons." N Engl J Med **351**(5): 451-9.

Collin, J. (2002). "Observance et fonctions symboliques du médicament." Gérontologie et société **4**(103): 141-159.

Cooper, V., G. Gellaitry, et al. (2009). "The influence of symptom experiences and attributions on adherence to highly active anti-retroviral therapy (HAART): a six-month prospective, follow-up study." AIDS Care **21**(4): 520-8.
Cramer, J. A. (2004). "A systematic review of adherence with medications for diabetes." Diabetes Care **27**(5): 1218-24.
Cramer, J. A., R. D. Scheyer, et al. (1990). "Compliance declines between clinic visits." Arch Intern Med **150**(7): 1509-10.
Csete, J. and D. Wolfe (2008). "Progress or backsliding on HIV and illicit drugs in 2008?" Lancet **371**(9627): 1820-1.
Cullen, W., J. Stanley, et al. (2006). "Hepatitis C infection among injecting drug users in general practice: a cluster randomised controlled trial of clinical guidelines' implementation." Br J Gen Pract **56**(532): 848-56.
d'arminio Monforte, A., A. Cozzi-Lepri, et al. (2005). "Interruption of highly active antiretroviral therapy in HIV clinical practice: results from the Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients." J Acquir Immune Defic Syndr **38**(4): 407-16.
d'Arminio Monforte, A., A. C. Lepri, et al. (2000). "Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients." Aids **14**(5): 499-507.
Dalgalarrondo, S. and P. Urfalino (2000). "Choix tragique, controverse et décision publique." Revue française de sociologie **41 (1)**: 119-157.
Dalgalarrondo, S. and P. Urfalino (2002). "Tragic Choice, Controversy, and Public Decision-making : the Case in France of Random Selection of AIDS Patients for Treatment." Revue française de sociologie **43, Supplement**: 3-40.
Danel, C., R. Moh, et al. (2006). "CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial." Lancet **367**(9527): 1981-9.
Darby, S. C., D. W. Ewart, et al. (1997). "Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. UK Haemophilia Centre Directors' Organisation." Lancet **350**(9089): 1425-31.
Davis, W. R. and B. D. Johnson (2008). "Prescription opioid use, misuse, and diversion among street drug users in New York City." Drug Alcohol Depend **92**(1-3): 267-76.
Davoli, M., H. Fennema, et al. (1996). "Migrant injecting users: characteristics of Italian drug users living in Amsterdam." Subst Use Misuse **31**(1): 127-39.
Davoli, M., F. Pasqualini, et al. (2007). "Changing pattern of drug abuse among patients entering treatment in Lazio, Italy, between 1996 and 2003: transition from heroin to cocaine use." Eur Addict Res **13**(4): 185-91.
De Castro, S. and E. Sabate (2003). "Adherence to heroin dependence therapies and human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome infection rates among drug abusers." Clin Infect Dis **37 Suppl 5**: S464-7.
Deeks, S. G. (2000). "Determinants of virological response to antiretroviral therapy: implications for long-term strategies." Clin Infect Dis **30 Suppl 2**: S177-84.
Deering, K. N., K. Shannon, et al. (2009). "Piloting a peer-driven intervention model to increase access and adherence to antiretroviral therapy and HIV care among street-entrenched HIV-positive women in Vancouver." AIDS Patient Care STDS **23**(8): 603-9.
Del Boca, F. K. and J. Darkes (2003). "The validity of self-reports of alcohol consumption: state of the science and challenges for research." Addiction **98 Suppl 2**: 1-12.
Del Giudice, P. (2004). "Cutaneous complications of intravenous drug abuse." Br J Dermatol **150**(1): 1-10.
Delgado, J., K. V. Heath, et al. (2003). "Highly active antiretroviral therapy: physician experience and enhanced adherence to prescription refill." Antivir Ther **8**(5): 471-8.

Demyttenaere, K., A. Bonnewyn, et al. (2008). "Clinical factors influencing the prescription of antidepressants and benzodiazepines: results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMeD)." J Affect Disord **110**(1-2): 84-93.

den Brinker, M., F. W. Wit, et al. (2000). "Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection." Aids **14**(18): 2895-902.

Des Jarlais, D. (2009). "National and international aspects of doing harm reduction better." Addiction **104**(9): 1452-3.

Des Jarlais, D. C., K. Arasteh, et al. (2007). "The transition from injection to non-injection drug use: long-term outcomes among heroin and cocaine users in New York City." Addiction **102**(5): 778-85.

Diiorio, C., F. McCarty, et al. (2009). "Adherence to antiretroviral medication regimens: a test of a psychosocial model." AIDS Behav **13**(1): 10-22.

DiMatteo, M. R. and K. B. Haskard (2006). "Further challenges in adherence research: measurements, methodologies, and mental health care." Med Care **44**(4): 297-9.

Donders, A. R., G. J. van der Heijden, et al. (2006). "Review: a gentle introduction to imputation of missing values." J Clin Epidemiol **59**(10): 1087-91.

Dunbar-Jacob, J., J. A. Erlen, et al. (2000). "Adherence in chronic disease." Annu Rev Nurs Res **18**: 48-90.

Duong, M., L. Piroth, et al. (2001). "Evaluation of the Patient Medication Adherence Questionnaire as a tool for self-reported adherence assessment in HIV-infected patients on antiretroviral regimens." HIV Clin Trials **2**(2): 128-35.

Duran, S., G. Peytavin, et al. (2003). "The detection of non-adherence by self-administered questionnaires can be optimized by protease inhibitor plasma concentration determination." Aids **17**(7): 1096-9.

Duran, S., M. Saves, et al. (2001). "Failure to maintain long-term adherence to highly active antiretroviral therapy: the role of lipodystrophy." Aids **15**(18): 2441-4.

Duran, S., C. Solas, et al. (2001). "'Do HIV-infected injecting drug users over-report adherence to highly active antiretroviral therapy?' A comparison between patients' self-reports and serum protease inhibitor concentrations in the French Manif 2000 cohort study." Aids **15**(8): 1075-7.

Duran, S., B. Spire, et al. (2001). "Self-reported symptoms after initiation of a protease inhibitor in HIV-infected patients and their impact on adherence to HAART." HIV Clin Trials **2**(1): 38-45.

Efron, B., E. Halloran, et al. (1996). "Bootstrap confidence levels for phylogenetic trees." Proc Natl Acad Sci U S A **93**(23): 13429-34.

El-Sadr, W. M., J. D. Lundgren, et al. (2006). "CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment." N Engl J Med **355**(22): 2283-96.

Elliott, M. A., C. J. Armitage, et al. (2003). "Drivers' compliance with speed limits: an application of the theory of planned behavior." J Appl Psychol **88**(5): 964-72.

Elovich, R. and E. Drucker (2008). "On drug treatment and social control: Russian narcology's great leap backwards." Harm Reduct J **5**: 23.

Embree, B. G. and P. C. Whitehead (1993). "Validity and reliability of self-reported drinking behavior: dealing with the problem of response bias." J Stud Alcohol **54**(3): 334-44.

Emmanuelli, J. and J. C. Desenclos (2005). "Harm reduction interventions, behaviours and associated health outcomes in France, 1996-2003." Addiction **100**(11): 1690-700.

Epstein, S. (1996). "Impure science: AIDS, activism, and the politics of knowledge." Med Soc (Berkeley): 1-466.

Epstein, S. (1997). "Activism, drug regulation, and the politics of therapeutic evaluation in the AIDS era: a case study of ddC and the 'surrogate markers' debate." Soc Stud Sci **27**(5): 691-726.

Falagas, M. E., E. A. Zarkadoulia, et al. (2008). "Socioeconomic status (SES) as a determinant of adherence to treatment in HIV infected patients: a systematic review of the literature." Retrovirology **5**: 13.

Ferguson, R., C. Feeney, et al. (1993). "Enterobacter agglomerans--associated cotton fever." Arch Intern Med **153**(20): 2381-2.

Feroni, I., P. Peretti-Watel, et al. (2005). "French general practitioners' prescribing high-dosage buprenorphine maintenance treatment: is the existing training (good) enough?" Addict Behav **30**(1): 187-91.

Fisher, J. D., K. R. Amico, et al. (2008). "The information-motivation-behavioral skills model of antiretroviral adherence and its applications." Curr HIV/AIDS Rep **5**(4): 193-203.

Fisher, J. D., W. A. Fisher, et al. (2006). "An information-motivation-behavioral skills model of adherence to antiretroviral therapy." Health Psychol **25**(4): 462-73.

Fogarty, L., D. Roter, et al. (2002). "Patient adherence to HIV medication regimens: a review of published and abstract reports." Patient Educ Couns **46**(2): 93-108.

Fratiglioni, L., H. X. Wang, et al. (2000). "Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study." Lancet **355**(9212): 1315-9.

Fried, M. W., M. L. Shiffman, et al. (2002). "Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection." N Engl J Med **347**(13): 975-82.

Friedland, G. H. (2006). "HIV medication adherence. The intersection of biomedical, behavioral, and social science research and clinical practice." J Acquir Immune Defic Syndr **43 Suppl 1**: S3-9.

Friedman, S. R. and S. G. Sherman (2006). "Public health principles for the HIV epidemic." N Engl J Med **354**(8): 877-8; author reply 877-8.

Galai, N., M. Safaeian, et al. (2003). "Longitudinal patterns of drug injection behavior in the ALIVE Study cohort,1988-2000: description and determinants." Am J Epidemiol **158**(7): 695-704.

Gao, X., D. P. Nau, et al. (2000). "The relationship of disease severity, health beliefs and medication adherence among HIV patients." AIDS Care **12**(4): 387-98.

Gerra, G., L. Angioni, et al. (2004). "Substance use among high-school students: relationships with temperament, personality traits, and parental care perception." Subst Use Misuse **39**(2): 345-67.

Gerra, G., I. Maremmani, et al. (2009). "Long-acting opioid-agonists in the treatment of heroin addiction: why should we call them "substitution"?" Subst Use Misuse **44**(5): 663-71.

Gibson, D. R., N. M. Flynn, et al. (1999). "Effectiveness of methadone treatment in reducing HIV risk behavior and HIV seroconversion among injecting drug users." Aids **13**(14): 1807-18.

Gifford, A. L., J. E. Bormann, et al. (2000). "Predictors of self-reported adherence and plasma HIV concentrations in patients on multidrug antiretroviral regimens." J Acquir Immune Defic Syndr **23**(5): 386-95.

Gilmore, N. and M. A. Somerville (1994). "Stigmatization, scapegoating and discrimination in sexually transmitted diseases: overcoming 'them' and 'us'." Soc Sci Med **39**(9): 1339-58.

Giunta, B., C. Somboonwit, et al. (2009). "Psychiatric implications of hepatitis-C infection." Crit Rev Neurobiol **19**(2-3): 79-118.

Glasgow, R. E., W. Wilson, et al. (1985). "Regimen adherence: a problematic construct in diabetes research." Diabetes Care **8**(3): 300-1.

Glass, T. R., S. De Geest, et al. (2008). "Self-reported non-adherence to antiretroviral therapy repeatedly assessed by two questions predicts treatment failure in virologically suppressed patients." Antivir Ther **13**(1): 77-85.

Golin, C., M. R. DiMatteo, et al. (2002). "Impoverished diabetic patients whose doctors facilitate their participation in medical decision making are more satisfied with their care." J Gen Intern Med **17**(11): 857-66.

Golub, E. T., M. Latka, et al. (2004). "Screening for depressive symptoms among HCV-infected injection drug users: examination of the utility of the CES-D and the Beck Depression Inventory." J Urban Health **81**(2): 278-90.

Golub, S. A., D. Indyk, et al. (2006). "Reframing HIV adherence as part of the experience of illness." Soc Work Health Care **42**(3-4): 167-88.
Gonzales, J. J., T. A. Stern, et al. (1992). "Recognition and management of benzodiazepine dependence." Am Fam Physician **45**(5): 2269-76.
Gonzalez, J. S., F. J. Penedo, et al. (2007). "Physical symptoms, beliefs about medications, negative mood, and long-term HIV medication adherence." Ann Behav Med **34**(1): 46-55.
Goujard, C., N. Bernard, et al. (2003). "Impact of a patient education program on adherence to HIV medication: a randomized clinical trial." J Acquir Immune Defic Syndr **34**(2): 191-4.
Goujard, C., M. Legrand, et al. (2005). "High variability of indinavir and nelfinavir pharmacokinetics in HIV-infected patients with a sustained virological response on highly active antiretroviral therapy." Clin Pharmacokinet **44**(12): 1267-78.
Graham, C. S., L. R. Baden, et al. (2001). "Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis." Clin Infect Dis **33**(4): 562-9.
Granger, B. B., K. Swedberg, et al. (2005). "Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial." Lancet **366**(9502): 2005-11.
Greub, G., B. Ledergerber, et al. (2000). "Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study." Lancet **356**(9244): 1800-5.
Grossberg, R., Y. Zhang, et al. (2004). "A time-to-prescription-refill measure of antiretroviral adherence predicted changes in viral load in HIV." J Clin Epidemiol **57**(10): 1107-10.
Haga, S. B. and W. Burke (2008). "Pharmacogenetic testing: not as simple as it seems." Genet Med **10**(6): 391-5.
Hallinan, R., A. Byrne, et al. (2007). "Harm reduction, hepatitis C and opioid pharmacotherapy: an opportunity for integrated hepatitis C virus-specific harm reduction." Drug Alcohol Rev **26**(4): 437-43.
Hamilton, G. A. (2003). "Measuring adherence in a hypertension clinical trial." Eur J Cardiovasc Nurs **2**(3): 219-28.
Hammersley, R., M. T. Cassidy, et al. (1995). "Drugs associated with drug-related deaths in Edinburgh and Glasgow, November 1990 to October 1992." Addiction **90**(7): 959-65.
Haug, N. A., J. L. Sorensen, et al. (2006). "HAART adherence strategies for methadone clients who are HIV-positive: a treatment manual for implementing contingency management and medication coaching." Behav Modif **30**(6): 752-81.
Haynes, R. B., E. Ackloo, et al. (2008). "Interventions for enhancing medication adherence." Cochrane Database Syst Rev(2): CD000011.
Haynes, R. B., K. A. McKibbon, et al. (1996). "Systematic review of randomised trials of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications." Lancet **348**(9024): 383-6.
Herget, G. (2005). "Methadone and buprenorphine added to the WHO list of essential medicines." HIV AIDS Policy Law Rev **10**(3): 23-4.
Highfield, D. A., R. P. Schwartz, et al. (2007). "Intravenous and intranasal heroin-dependent treatment-seekers: characteristics and treatment outcome." Addiction **102**(11): 1816-23.
Hinkin, C. H., T. R. Barclay, et al. (2007). "Drug use and medication adherence among HIV-1 infected individuals." AIDS Behav **11**(2): 185-94.
Hoop, J. G., L. W. Roberts, et al. (2008). "Psychiatrists' attitudes regarding genetic testing and patient safeguards: a preliminary study." Genet Test **12**(2): 245-52.
Hooshyar, D., S. Napravnik, et al. (2006). "Effect of hepatitis C coinfection on discontinuation and modification of initial HAART in primary HIV care." Aids **20**(4): 575-83.
Horswell, R., M. K. Butler, et al. (2008). "Disease management programs for the underserved." Dis Manag **11**(3): 145-52.
Hughes, A. (2004). "Symptom management in HIV-infected patients." J Assoc Nurses AIDS Care **15**(5 Suppl): 7S-13S.

Ickovics, J. R. and C. S. Meade (2002). "Adherence to antiretroviral therapy among patients with HIV: a critical link between behavioral and biomedical sciences." J Acquir Immune Defic Syndr **31 Suppl 3**: S98-102.

Inciardi, J. F. and A. L. Leeds (2005). "Assessing the utility of a community pharmacy refill record as a measure of adherence and viral load response in patients infected with human immunodeficiency virus." Pharmacotherapy **25**(6): 790-6.

Ingersoll, K. (2004). "The impact of psychiatric symptoms, drug use, and medication regimen on non-adherence to HIV treatment." AIDS Care **16**(2): 199-211.

Ingersoll, K. S. and C. J. Heckman (2005). "Patient-clinician relationships and treatment system effects on HIV medication adherence." AIDS Behav **9**(1): 89-101.

Jackevicius, C. A., P. Li, et al. (2008). "Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction." Circulation **117**(8): 1028-36.

Jahng, K. H., L. R. Martin, et al. (2005). "Preferences for medical collaboration: patient-physician congruence and patient outcomes." Patient Educ Couns **57**(3): 308-14.

Jakicic, J. M., R. R. Wing, et al. (1995). "Prescribing exercise in multiple short bouts versus one continuous bout: effects on adherence, cardiorespiratory fitness, and weight loss in overweight women." Int J Obes Relat Metab Disord **19**(12): 893-901.

Janz, N. K. and M. H. Becker (1984). "The Health Belief Model: a decade later." Health Educ Q **11**(1): 1-47.

Jenkinson, R. A., N. C. Clark, et al. (2005). "Buprenorphine diversion and injection in Melbourne, Australia: an emerging issue?" Addiction **100**(2): 197-205.

Jerant, A., R. DiMatteo, et al. (2008). "Self-report adherence measures in chronic illness: retest reliability and predictive validity." Med Care **46**(11): 1134-9.

Johnson, M. O., E. Charlebois, et al. (2007). "Effects of a behavioral intervention on antiretroviral medication adherence among people living with HIV: the healthy living project randomized controlled study." J Acquir Immune Defic Syndr **46**(5): 574-80.

Kaplan, J. E., D. L. Parham, et al. (1999). "Adherence to guidelines for antiretroviral therapy and for preventing opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents in Ryan White-funded facilities in the United States." J Acquir Immune Defic Syndr **21**(3): 228-35.

Kaplan, S. S. and K. C. Mounzer (2008). "Antiretroviral therapy in HIV-infected patients with multidrug-resistant virus: applying the guidelines to practice." AIDS Patient Care STDS **22**(12): 931-40.

Kastrissios, H., J. R. Suarez, et al. (1998). "Characterizing patterns of drug-taking behavior with a multiple drug regimen in an AIDS clinical trial." Aids **12**(17): 2295-303.

Kendler, K. S., J. Myers, et al. (2005). "Sex differences in the relationship between social support and risk for major depression: a longitudinal study of opposite-sex twin pairs." Am J Psychiatry **162**(2): 250-6.

Kiboneka, A., R. J. Nyatia, et al. (2009). "Combination antiretroviral therapy in population affected by conflict: outcomes from large cohort in northern Uganda." Bmj **338**: b201.

King, A. C., W. L. Haskell, et al. (1991). "Group- vs home-based exercise training in healthy older men and women. A community-based clinical trial." Jama **266**(11): 1535-42.

Kleeberger, C. A., J. Buechner, et al. (2004). "Changes in adherence to highly active antiretroviral therapy medications in the Multicenter AIDS Cohort Study." Aids **18**(4): 683-8.

Kleeberger, C. A., J. P. Phair, et al. (2001). "Determinants of heterogeneous adherence to HIV-antiretroviral therapies in the Multicenter AIDS Cohort Study." J Acquir Immune Defic Syndr **26**(1): 82-92.

Knobel, H., J. Alonso, et al. (2002). "Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study." Aids **16**(4): 605-13.

Kosten, T. A., M. J. Miserendino, et al. (2000). "Enhanced acquisition of cocaine self-administration in adult rats with neonatal isolation stress experience." Brain Res **875**(1-2): 44-50.

Kouneiher, F., S. Charron, et al. (2009). "Motivation and cognitive control in the human prefrontal cortex." Nat Neurosci.
Kraus, M. R., A. Schafer, et al. (2003). "Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy." J Clin Psychiatry **64**(6): 708-14.
Lagnaoui, R., N. Moore, et al. (2001). "Benzodiazepine use in patients hospitalized in a department of internal medicine: frequency and clinical correlates." Pharmacoepidemiol Drug Saf **10**(6): 531-5.
Lamb, D. and G. Roberts (1972). "Starch and talc emboli in drug addicts' lungs." J Clin Pathol **25**(10): 876-81.
Lau, C., U. Toft, et al. (2009). "Dietary patterns predict changes in two-hour post-oral glucose tolerance test plasma glucose concentrations in middle-aged adults." J Nutr **139**(3): 588-93.
Lazo, M., S. J. Gange, et al. (2007). "Patterns and predictors of changes in adherence to highly active antiretroviral therapy: longitudinal study of men and women." Clin Infect Dis **45**(10): 1377-85.
Lewis, M. P., A. Colbert, et al. (2006). "A qualitative study of persons who are 100% adherent to antiretroviral therapy." AIDS Care **18**(2): 140-8.
Li, X., J. B. Margolick, et al. (2005). "Interruption and discontinuation of highly active antiretroviral therapy in the multicenter AIDS cohort study." J Acquir Immune Defic Syndr **38**(3): 320-8.
Libération (2008). ""Addictions: vingt ans en arrière?"" Libération **26 mai 2008**.
Liechty, C. A. and D. R. Bangsberg (2003). "Doubts about DOT: antiretroviral therapy for resource-poor countries." Aids **17**(9): 1383-7.
Lindstrom, M. (2008). "Social capital, anticipated ethnic discrimination and self-reported psychological health: a population-based study." Soc Sci Med **66**(1): 1-13.
Lipsky, J. J. (1996). "Antiretroviral drugs for AIDS." Lancet **348**(9030): 800-3.
Liu, H., C. E. Golin, et al. (2001). "A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors." Ann Intern Med **134**(10): 968-77.
Liu, H., L. G. Miller, et al. (2007). "Repeated measures analyses of dose timing of antiretroviral medication and its relationship to HIV virologic outcomes." Stat Med **26**(5): 991-1007.
Liu, H., L. G. Miller, et al. (2006). "A practical method to calibrate self-reported adherence to antiretroviral therapy." J Acquir Immune Defic Syndr **43 Suppl 1**: S104-12.
Lu, C. Y., D. Ross-Degnan, et al. (2008). "Interventions designed to improve the quality and efficiency of medication use in managed care: a critical review of the literature - 2001-2007." BMC Health Serv Res **8**: 75.
Lucas, G. M., B. A. Mullen, et al. (2007). "Adherence, drug use, and treatment failure in a methadone-clinic-based program of directly administered antiretroviral therapy." AIDS Patient Care STDS **21**(8): 564-74.
Lucas, G. M., B. A. Mullen, et al. (2006). "Directly administered antiretroviral therapy in methadone clinics is associated with improved HIV treatment outcomes, compared with outcomes among concurrent comparison groups." Clin Infect Dis **42**(11): 1628-35.
MacKeigan, L. D. and L. N. Larson (1989). "Development and validation of an instrument to measure patient satisfaction with pharmacy services." Med Care **27**(5): 522-36.
Madden, A., T. Lea, et al. (2008). "Satisfaction guaranteed? What clients on methadone and buprenorphine think about their treatment." Drug Alcohol Rev: 1-8.
Maggiolo, F., M. Airoldi, et al. (2009). "CD4 cell-guided scheduled treatment interruptions in HIV-infected patients with sustained immunologic response to HAART." Aids **27**(7): 799-807.
Magura, S., D. S. Goldsmith, et al. (1988). "Patient-staff governance in methadone maintenance treatment: a study in participative decision making." Int J Addict **23**(3): 253-78.
Maisels, L., J. Steinberg, et al. (2001). "An investigation of why eligible patients do not receive HAART." AIDS Patient Care STDS **15**(4): 185-91.

Malta, M., S. A. Strathdee, et al. (2008). "Adherence to antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome among drug users: a systematic review." Addiction **103**(8): 1242-57.

Manns, M. P., J. G. McHutchison, et al. (2001). "Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial." Lancet **358**(9286): 958-65.

Marcellin, F., S. Boyer, et al. (2008). "Determinants of unplanned antiretroviral treatment interruptions among people living with HIV in Yaounde, Cameroon (EVAL survey, ANRS 12-116)." Trop Med Int Health **13**(12): 1470-8.

Marcellin, F., M. P. Carrieri, et al. (2006). "Do migrants overreport adherence to highly active antiretroviral therapy?: results from the French VESPA (ANRS-EN12) National Survey." J Acquir Immune Defic Syndr **42**(5): 646-7.

Marcellin, F., M. Preau, et al. (2007). "Adding HCV treatment to HIV treatment in HIV-HCV coinfected patients: the impact on the different dimensions of fatigue and self-reported side effects." J Pain Symptom Manage **34**(4): 413-21.

Marcellin, F., M. Preau, et al. (2007). "Self-reported fatigue and depressive symptoms as main indicators of the quality of life (QOL) of patients living with HIV and Hepatitis C: implications for clinical management and future research." HIV Clin Trials **8**(5): 320-7.

Marcus, S. M., K. B. Kerber, et al. (2008). "Sex differences in depression symptoms in treatment-seeking adults: confirmatory analyses from the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression study." Compr Psychiatry **49**(3): 238-46.

Marine-Barjoan, E., M. C. Saint-Paul, et al. (2004). "Impact of antiretroviral treatment on progression of hepatic fibrosis in HIV/hepatitis C virus co-infected patients." Aids **18**(16): 2163-70.

Marschke, G., L. Haber, et al. (1975). "Pulmonary talc embolization." Chest **68**(6): 824-6.

Marti, B., E. Suter, et al. (1990). "Effects of long-term, self-monitored exercise on the serum lipoprotein and apolipoprotein profile in middle-aged men." Atherosclerosis **81**(1): 19-31.

Mattick, R. P., J. Kimber, et al. (2008). "Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence." Cochrane Database Syst Rev(2): CD002207.

McCaul, K. D., R. E. Glasgow, et al. (1987). "Diabetes regimen behaviors. Predicting adherence." Med Care **25**(9): 868-81.

McHutchison, J. G., M. Manns, et al. (2002). "Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C." Gastroenterology **123**(4): 1061-9.

McLellan, A. T. (2002). "Have we evaluated addiction treatment correctly? Implications from a chronic care perspective." Addiction **97**(3): 249-52.

McLellan, A. T., J. R. McKay, et al. (2005). "Reconsidering the evaluation of addiction treatment: from retrospective follow-up to concurrent recovery monitoring." Addiction **100**(4): 447-58.

Means-Christensen, A. J., C. D. Sherbourne, et al. (2006). "In search of mixed anxiety-depressive disorder: a primary care study." Depress Anxiety **23**(4): 183-9.

Mehta, S. H., B. L. Genberg, et al. (2008). "Limited uptake of hepatitis C treatment among injection drug users." J Community Health **33**(3): 126-33.

Melvin, D. C., J. K. Lee, et al. (2000). "The impact of co-infection with hepatitis C virus and HIV on the tolerability of antiretroviral therapy." Aids **14**(4): 463-5.

Merrill, J. O. (2002). "Policy progress for physician treatment of opiate addiction." J Gen Intern Med **17**(5): 361-8.

Michel, L., M. P. Carrieri, et al. (2008). "Harm reduction and equity of access to care for French prisoners: a review." Harm Reduct J **5**(1): 17.

Miller, L. G. and R. D. Hays (2000). "Measuring adherence to antiretroviral medications in clinical trials." HIV Clin Trials **1**(1): 36-46.

Mills, E. J., J. B. Nachega, et al. (2006). "Adherence to HAART: a systematic review of developed and developing nation patient-reported barriers and facilitators." PLoS Med **3**(11): e438.

Millson, P., L. Challacombe, et al. (2007). "Reduction in injection-related HIV risk after 6 months in a low-threshold methadone treatment program." AIDS Educ Prev **19**(2): 124-36.
Mitchell, T. B., K. R. Dyer, et al. (2006). "Patient and physician characteristics in relation to clinical decision making in methadone maintenance treatment." Subst Use Misuse **41**(3): 393-404.
Mitty, J. A., V. E. Stone, et al. (2002). "Directly observed therapy for the treatment of people with human immunodeficiency virus infection: a work in progress." Clin Infect Dis **34**(7): 984-90.
Mo, P. K. and W. W. Mak (2009). "Intentionality of medication non-adherence among individuals living with HIV/AIDS in Hong Kong." AIDS Care **21**(6): 785-95.
Moatti, J. P., M. P. Carrieri, et al. (2000). "Adherence to HAART in French HIV-infected injecting drug users: the contribution of buprenorphine drug maintenance treatment. The Manif 2000 study group." Aids **14**(2): 151-5.
Moatti, J. P., D. Vlahov, et al. (2001). "Multiple access to sterile syringes for injection drug users: vending machines, needle exchange programs and legal pharmacy sales in Marseille, France." Eur Addict Res **7**(1): 40-5.
Monga, H. K., M. C. Rodriguez-Barradas, et al. (2001). "Hepatitis C virus infection-related morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection." Clin Infect Dis **33**(2): 240-7.
Munro, S., S. Lewin, et al. (2007). "A review of health behaviour theories: how useful are these for developing interventions to promote long-term medication adherence for TB and HIV/AIDS?" BMC Public Health **7**: 104.
Murri, R., A. Antinori, et al. (2002). "Physician estimates of adherence and the patient-physician relationship as a setting to improve adherence to antiretroviral therapy." J Acquir Immune Defic Syndr **31 Suppl 3**: S158-62.
Nachega, J. B., M. Hislop, et al. (2007). "Adherence to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HIV therapy and virologic outcomes." Ann Intern Med **146**(8): 564-73.
Newcomb, M. D. and T. F. Locke (2005). "Childhood adversity and poor mothering: consequences of polydrug abuse use as a moderator." Addict Behav **30**(5): 1061-4.
Nieuwkerk, P. T. and F. J. Oort (2005). "Self-reported adherence to antiretroviral therapy for HIV-1 infection and virologic treatment response: a meta-analysis." J Acquir Immune Defic Syndr **38**(4): 445-8.
Nisbet, S. M., A. M. Reeve, et al. (2007). "Good outcome in HIV-infected refugees after resettlement in New Zealand: population study." Intern Med J **37**(5): 290-4.
Nordt, C. and R. Stohler (2006). "Incidence of heroin use in Zurich, Switzerland: a treatment case register analysis." Lancet **367**(9525): 1830-4.
Nunes, D., R. Saitz, et al. (2006). "Barriers to treatment of hepatitis C in HIV/HCV-coinfected adults with alcohol problems." Alcohol Clin Exp Res **30**(9): 1520-6.
Nunez, M. (2006). "Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management." J Hepatol **44**(1 Suppl): S132-9.
O'Brien, M. E., R. A. Clark, et al. (2003). "Patterns and correlates of discontinuation of the initial HAART regimen in an urban outpatient cohort." J Acquir Immune Defic Syndr **34**(4): 407-14.
O'Connell, K., S. Skevington, et al. (2003). "Preliminary development of the World Health Organsiation's Quality of Life HIV instrument (WHOQOL-HIV): analysis of the pilot version." Soc Sci Med **57**(7): 1259-75.
Olupot-Olupot, P., A. Katawera, et al. (2008). "Adherence to antiretroviral therapy among a conflict-affected population in Northeastern Uganda: a qualitative study." Aids **22**(14): 1882-4.
Osterberg, L. and T. Blaschke (2005). "Adherence to medication." N Engl J Med **353**(5): 487-97.
Oubeid, M., J. T. Bickel, et al. (1990). "Pulmonary talc granulomatosis in a cocaine sniffer." Chest **98**(1): 237-9.
Pai, N. P., J. Lawrence, et al. (2006). "Structured treatment interruptions (STI) in chronic unsuppressed HIV infection in adults." Cochrane Database Syst Rev **3**: CD006148.

Palella, F. J., Jr., K. M. Delaney, et al. (1998). "Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators." N Engl J Med **338**(13): 853-60.

Palepu, A., D. M. Cheng, et al. (2006). "Substance abuse treatment and receipt of liver specialty care among persons coinfected with HIV/HCV who have alcohol problems." J Subst Abuse Treat **31**(4): 411-7.

Palepu, A., M. Tyndall, et al. (2003). "Impaired virologic response to highly active antiretroviral therapy associated with ongoing injection drug use." J Acquir Immune Defic Syndr **32**(5): 522-6.

Palepu, A., M. W. Tyndall, et al. (2001). "Hospital utilization and costs in a cohort of injection drug users." Cmaj **165**(4): 415-20.

Parienti, J. J. (2003). "Knowledge of and adherence to antiretroviral therapy." Clin Infect Dis **37**(6): 861-2; author reply 862-3.

Parienti, J. J., D. R. Bangsberg, et al. (2009). "Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis." Clin Infect Dis **48**(4): 484-8.

Parienti, J. J., M. Das-Douglas, et al. (2008). "Not all missed doses are the same: sustained NNRTI treatment interruptions predict HIV rebound at low-to-moderate adherence levels." PLoS ONE **3**(7): e2783.

Parsons, J. T., E. Rosof, et al. (2007). "Patient-related factors predicting HIV medication adherence among men and women with alcohol problems." J Health Psychol **12**(2): 357-70.

Paterson, B. L., M. Backmund, et al. (2007). "The depiction of stigmatization in research about hepatitis C." Int J Drug Policy **18**(5): 364-73.

Paterson, D. L., S. Swindells, et al. (2000). "Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection." Ann Intern Med **133**(1): 21-30.

Peretti-Watel, P., B. Spire, et al. (2007). "Discrimination against HIV-infected people and the spread of HIV: some evidence from France." PLoS ONE **2**(5): e411.

Peretti-Watel, P., B. Spire, et al. (2006). "Vulnerability, unsafe sex and non-adherence to HAART: evidence from a large sample of French HIV/AIDS outpatients." Soc Sci Med **62**(10): 2420-33.

Perreault, M., M. C. Heroux, et al. (2007). "[Treatment retention and evolution of clientele in a low threshold methadone substitution treatment program in Montreal]." Can J Public Health **98**(1): 33-6.

Perut, V., C. Labalette, et al. (2009). "Access to care of patients with chronic hepatitis C virus infection in a university hospital: Is opioid dependence a limiting condition?" Drug Alcohol Depend **104**(1-2): 78-83.

Pessione, F., F. Degos, et al. (1998). "Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C." Hepatology **27**(6): 1717-22.

Peterson, A. M., L. Takiya, et al. (2003). "Meta-analysis of trials of interventions to improve medication adherence." Am J Health Syst Pharm **60**(7): 657-65.

Pierron, J.-P. (2008). "An anthropological approach to medication: The drug as a symbolic object." Éthique & Santé **6**: 43—49.

Pontali, E. and F. Ferrari (2008). "Prevalence of Hepatitis B virus and/or Hepatitis C virus co-infections in prisoners infected with the Human Immunodeficiency Virus." Int J Prison Health **4**(2): 77-82.

Pradier, C., L. Bentz, et al. (2003). "Efficacy of an educational and counseling intervention on adherence to highly active antiretroviral therapy: French prospective controlled study." HIV Clin Trials **4**(2): 121-31.

Preau, M., C. Leport, et al. (2008). "Prevalence and predictors of deterioration of a trustful patient-provider relationship among HIV-infected persons treated with antiretroviral therapy." J Acquir Immune Defic Syndr **47**(4): 467-71.

Preau, M., F. Marcellin, et al. (2008). "Impaired anger control as an underappreciated side effect of treatments for chronic HCV infection in HIV-HCV coinfected patients." J Clin Gastroenterol **42**(1): 92-6.

Purcell, D. W., L. R. Metsch, et al. (2004). "Interventions for seropositive injectors-research and evaluation: an integrated behavioral intervention with HIV-positive injection drug users to address medical care, adherence, and risk reduction." J Acquir Immune Defic Syndr **37 Suppl 2**: S110-8.

Quiros-Roldan, E., C. Torti, et al. (2007). "Adherence and plasma drug concentrations are predictors of confirmed virologic response after 24-week salvage highly active antiretroviral therapy." AIDS Patient Care STDS **21**(2): 92-9.

Qurishi, N., C. Kreuzberg, et al. (2003). "Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection." Lancet **362**(9397): 1708-13.

Raoult, D., C. Foucault, et al. (2001). "Infections in the homeless." Lancet Infect Dis **1**(2): 77-84.

Reach, G. (2005). "Role of habit in adherence to medical treatment." Diabet Med **22**(4): 415-20.

Rey, D., M. K. Bendiane, et al. (2008). "Physicians' and patients' adherence to antiretroviral prophylaxis after sexual exposure to HIV: results from South-Eastern France." AIDS Care **20**(5): 537-41.

Reynaud-Maurupt, C., M. P. Carrieri, et al. (2000). "Impact of drug maintenance treatment on injection practices among French HIV-infected IDUs. The MANIF 2000 Study Group." AIDS Care **12**(4): 461-70.

Reynolds, N. R. (2004). "Adherence to antiretroviral therapies: state of the science." Curr HIV Res **2**(3): 207-14.

Reynolds, N. R., J. Sun, et al. (2007). "Optimizing measurement of self-reported adherence with the ACTG Adherence Questionnaire: a cross-protocol analysis." J Acquir Immune Defic Syndr **46**(4): 402-9.

Ripamonti, D., C. Arici, et al. (2004). "Hepatitis C infection increases the risk of the modification of first highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients." Aids **18**(2): 334-7.

Robaeys, G., H. Van Vlierberghe, et al. (2006). "Similar compliance and effect of treatment in chronic hepatitis C resulting from intravenous drug use in comparison with other infection causes." Eur J Gastroenterol Hepatol **18**(2): 159-66.

Robertson, J. A., B. Brody, et al. (2002). "Pharmacogenetic challenges for the health care system." Health Aff (Millwood) **21**(4): 155-67.

Rockstroh, J. K., S. Bhagani, et al. (2008). "European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults." HIV Med **9**(2): 82-8.

Rogers, C. R. (1956). "A counseling approach to human problems." Am J Nurs **56**(8): 994-7.

Room, R. (2005). "Stigma, social inequality and alcohol and drug use." Drug Alcohol Rev **24**(2): 143-55.

Roscam Abbing, H. D. (2007). "Pharmacogenetics: a new challenge for health law." Med Law **26**(4): 781-9.

Rosen, D. L., V. J. Schoenbach, et al. (2009). "Characteristics and behaviors associated with HIV infection among inmates in the North Carolina prison system." Am J Public Health **99**(6): 1123-30.

Rosenbach, A. and V. Hunot (1995). "The introduction of a methadone prescribing programme to a drug-free treatment service: implications for harm reduction." Addiction **90**(6): 815-21.

Rosenstock, J. (2001). "Management of type 2 diabetes mellitus in the elderly: special considerations." Drugs Aging **18**(1): 31-44.

Roux, P., M. P. Carrieri, et al. (2009). "Retention in opioid substitution treatment: a major predictor of long-term virological success for HIV-infected injection drug users receiving antiretroviral treatment." Clin Infect Dis **49**(9): 1433-40.

Roux, P., M. P. Carrieri, et al. (2009). "Effect of anxiety symptoms on adherence to highly active antiretroviral therapy in HIV-infected women." J Clin Psychiatry **70**(9): 1328-9.
Roux, P., M. P. Carrieri, et al. (2009). "The burden of psychiatric comorbidities and their screening in HIV-infected women:The role of anxiety symptoms on adherence to HAART (ANRS-EN12-VESPA study)." J Clin Psychiatry (in press).
Roux, P., M. P. Carrieri, et al. (2008). "The impact of methadone or buprenorphine treatment and ongoing injection on highly active antiretroviral therapy (HAART) adherence: evidence from the MANIF2000 cohort study." Addiction **103**(11): 1828-36.
Roux, P., J. Rey, et al. (2004). "L'observance à un mois des patients VIH inclus dans l'initiative béninoise d'accès aux antirétroviraux." Bull. Soc. Pharm. Bordeaux **143**: 19-30.
Roux, P., V. Villes, et al. (2008). "Buprenorphine in primary care: Risk factors for treatment injection and implications for clinical management." Drug Alcohol Depend **97**(1-2): 105-13.
Roux, P., V. Villes, et al. (2008). "Buprenorphine sniffing as a response to inadequate care in substituted patients: results from the Subazur survey in south-eastern France." Addict Behav **33**(12): 1625-9.
Roy, K., G. Hay, et al. (2002). "Monitoring hepatitis C virus infection among injecting drug users in the European Union: a review of the literature." Epidemiol Infect **129**(3): 577-85.
Rudd, P., R. L. Byyny, et al. (1989). "The natural history of medication compliance in a drug trial: limitations of pill counts." Clin Pharmacol Ther **46**(2): 169-76.
Saillour, F., F. Dabis, et al. (1996). "Prevalence and determinants of antibodies to hepatitis C virus and markers for hepatitis B virus infection in patients with HIV infection in Aquitaine. Groupe d'Epidemiologie Clinique du SIDA en Aquitaine." Bmj **313**(7055): 461-4.
Salmon-Ceron, D., C. Lewden, et al. (2005). "Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol." J Hepatol **42**(6): 799-805.
Samet, J. H., N. J. Horton, et al. (2004). "Alcohol consumption and antiretroviral adherence among HIV-infected persons with alcohol problems." Alcohol Clin Exp Res **28**(4): 572-7.
Sankar, A., C. Golin, et al. (2006). "How qualitative methods contribute to understanding combination antiretroviral therapy adherence." J Acquir Immune Defic Syndr **43 Suppl 1**: S54-68.
Saves, M., F. Raffi, et al. (2000). "Hepatitis B or hepatitis C virus infection is a risk factor for severe hepatic cytolysis after initiation of a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen in human immunodeficiency virus-infected patients. The APROCO Study Group." Antimicrob Agents Chemother **44**(12): 3451-5.
Schiff, E. R. and N. Ozden (2003). "Hepatitis C and alcohol." Alcohol Res Health **27**(3): 232-9.
Semba, R. D., E. P. Ricketts, et al. (2007). "Adherence and retention of female injection drug users in a phase III clinical trial in inner city Baltimore." Am J Drug Alcohol Abuse **33**(1): 71-80.
Shalansky, S. J. and A. R. Levy (2002). "Effect of number of medications on cardiovascular therapy adherence." Ann Pharmacother **36**(10): 1532-9.
Sharma, M., D. Burrows, et al. (2007). "Coverage of HIV prevention programmes for injection drug users: confusions, aspirations, definitions and ways forward." Int J Drug Policy **18**(2): 92-8.
Sharma, M., E. Oppenheimer, et al. (2009). "A situation update on HIV epidemics among people who inject drugs and national responses in South-East Asia Region." Aids **23**(11): 1405-13.
Sherr, L., F. Lampe, et al. (2008). "Adherence to antiretroviral treatment in patients with HIV in the UK: a study of complexity." AIDS Care **20**(4): 442-8.
Shrank, W. H., N. K. Choudhry, et al. (2009). "Rationale and design of the Study Assessing the Effect of Cardiovascular Medications Provided as Low-cost, Evidence-based Generic Samples (SAMPLES) trial." Am Heart J **157**(4): 613-9.
Silvers, A. (2007). "Predictive genetic testing: congruence of disability insurers' interests with the public interest." J Law Med Ethics **35**(2 Suppl): 52-8.
Small, D. and E. Drucker (2007). "Closed to reason: time for accountability for the International Narcotic Control Board." Harm Reduct J **4**: 13.

Small, D. and E. Drucker (2008). "Return to galileo? The inquisition of the international narcotic control board." Harm Reduct J **5**: 16.
Smith, A. J. and L. D. Moore (1995). "Selective directly observed therapy: appraisement and perception of likely participants." J Public Health Manag Pract **1**(4): 14-21.
Sodergard, B., S. Hofer, et al. (2007). "A structural equation modeling approach to the concepts of adherence and readiness in antiretroviral treatment." Patient Educ Couns **67**(1-2): 108-16.
Soriano, V., M. Puoti, et al. (2007). "Care of patients coinfected with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel." Aids **21**(9): 1073-89.
Soto, B., A. Sanchez-Quijano, et al. (1997). "Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis." J Hepatol **26**(1): 1-5.
Spengler, U., M. Lichterfeld, et al. (2002). "Antiretroviral drug toxicity -- a challenge for the hepatologist?" J Hepatol **36**(2): 283-94.
Spire, B., P. Carrieri, et al. (2008). "Adherence to antiretroviral therapy in patients enrolled in a comprehensive care program in Cambodia: a 24-month follow-up assessment." Antivir Ther **13**(5): 697-703.
Spire, B., S. Duran, et al. (2002). "Adherence to highly active antiretroviral therapies (HAART) in HIV-infected patients: from a predictive to a dynamic approach." Soc Sci Med **54**(10): 1481-96.
Spire, B., G. M. Lucas, et al. (2007). "Adherence to HIV treatment among IDUs and the role of opioid substitution treatment (OST)." Int J Drug Policy **18**(4): 262-70.
Starace, F., A. Ammassari, et al. (2002). "Depression is a risk factor for suboptimal adherence to highly active antiretroviral therapy." J Acquir Immune Defic Syndr **31 Suppl 3**: S136-9.
Starace, F., A. Massa, et al. (2006). "Adherence to antiretroviral therapy: an empirical test of the information-motivation-behavioral skills model." Health Psychol **25**(2): 153-62.
Steiner, J. F. and A. V. Prochazka (1997). "The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications." J Clin Epidemiol **50**(1): 105-16.
Stoltz, J. A., E. Wood, et al. (2007). "Changes in injecting practices associated with the use of a medically supervised safer injection facility." J Public Health (Oxf) **29**(1): 35-9.
Strain, E. C., G. E. Bigelow, et al. (1999). "Moderate- vs high-dose methadone in the treatment of opioid dependence: a randomized trial." Jama **281**(11): 1000-5.
Strain, E. C., M. L. Stitzer, et al. (1993). "Dose-response effects of methadone in the treatment of opioid dependence." Ann Intern Med **119**(1): 23-7.
Strain, E. C., M. L. Stitzer, et al. (1994). "Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence." Am J Psychiatry **151**(7): 1025-30.
Strathdee, S. A., A. Palepu, et al. (1998). "Barriers to use of free antiretroviral therapy in injection drug users." Jama **280**(6): 547-9.
Street, R. L., Jr., G. Makoul, et al. (2009). "How does communication heal? Pathways linking clinician-patient communication to health outcomes." Patient Educ Couns **74**(3): 295-301.
Strike, C., E. Wenghofer, et al. (2007). "Physician peer assessments for compliance with methadone maintenance treatment guidelines." J Contin Educ Health Prof **27**(4): 208-13.
Sulkowski, M. S. (2004). "Defining the standard of care: randomized controlled trials for the treatment of hepatitis C in the HIV-infected person." Hepatology **39**(4): 906-8.
Sulkowski, M. S., D. L. Thomas, et al. (2002). "Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections." Hepatology **35**(1): 182-9.
Sullivan, P. S., M. L. Campsmith, et al. (2007). "Patient and regimen characteristics associated with self-reported nonadherence to antiretroviral therapy." PLoS ONE **2**(6): e552.
Svensk, U. (1996). "Disease management at the system level--an effective way to improve health care." Int J Health Care Qual Assur **9**(7): 4-8.
Taffe, P., M. Rickenbach, et al. (2002). "Impact of occasional short interruptions of HAART on the progression of HIV infection: results from a cohort study." Aids **16**(5): 747-55.

Taylor, A. L. (2007). "Addressing the global tragedy of needless pain: rethinking the United Nations single convention on narcotic drugs." J Law Med Ethics **35**(4): 556-70, 511.
Thom, B., C. Brown, et al. (1992). "The use of services for alcohol problems: general practitioner and specialist alcohol clinic." Br J Addict **87**(4): 613-24.
Thorpe, C. T., C. L. Bryson, et al. (2009). "Medication acquisition and self-reported adherence in veterans with hypertension." Med Care **47**(4): 474-81.
Torriani, F. J., M. Rodriguez-Torres, et al. (2004). "Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients." N Engl J Med **351**(5): 438-50.
Trafton, J. A., K. Humphreys, et al. (2007). "Consistent adherence to guidelines improves opioid dependent patients' first year outcomes." J Behav Health Serv Res **34**(3): 260-71.
Turner, B. J., C. Laine, et al. (2003). "Relationship of gender, depression, and health care delivery with antiretroviral adherence in HIV-infected drug users." J Gen Intern Med **18**(4): 248-57.
Valenti, W. M. (2002). "HIV disease management: new technologies improve outcomes and contain costs." AIDS Read **12**(2): 64-6.
van Ameijden, E. J. and R. A. Coutinho (2001). "Large decline in injecting drug use in Amsterdam, 1986-1998: explanatory mechanisms and determinants of injecting transitions." J Epidemiol Community Health **55**(5): 356-63.
Van Den Berg, C., C. Smit, et al. (2007). "Full participation in harm reduction programmes is associated with decreased risk for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus: evidence from the Amsterdam Cohort Studies among drug users." Addiction **102**(9): 1454-62.
van Griensven, J., L. De Naeyer, et al. (2008). "Success with antiretroviral treatment for children in Kigali, Rwanda: experience with health center/nurse-based care." BMC Pediatr **8**: 39.
van Oosterhout, J. J., J. K. Kumwenda, et al. (2007). "Can the initial success of the Malawi ART scale-up programme be sustained? The example of Queen Elizabeth Central Hospital, Blantyre." AIDS Care **19**(10): 1241-6.
Vanable, P. A., M. P. Carey, et al. (2006). "Impact of HIV-related stigma on health behaviors and psychological adjustment among HIV-positive men and women." AIDS Behav **10**(5): 473-82.
Verucchi, G., L. Calza, et al. (2004). "Human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfection: epidemiology, natural history, therapeutic options and clinical management." Infection **32**(1): 33-46.
Vervoort, S. C., J. C. Borleffs, et al. (2007). "Adherence in antiretroviral therapy: a review of qualitative studies." Aids **21**(3): 271-81.
Vincent, E., A. D. Bouhnik, et al. (2004). "Impact of HAART-related side effects on unsafe sexual behaviours in HIV-infected injecting drug users: 7-year follow up." Aids **18**(9): 1321-5.
Vithayachockitikhun, N. (2006). "Family caregiving of persons living with HIV/AIDS in Thailand: caregiver burden, an outcome measure." Int J Nurs Pract **12**(3): 123-8.
Volmink, J. and P. Garner (2000). "Interventions for promoting adherence to tuberculosis management." Cochrane Database Syst Rev(2): CD000010.
Wagner, G. (2003). "Placebo practice trials: the best predictor of adherence readiness for HAART among drug users?" HIV Clin Trials **4**(4): 269-81.
Wagner, G. J. and G. W. Ryan (2005). "Hepatitis C virus treatment decision-making in the context of HIV co-infection: the role of medical, behavioral and mental health factors in assessing treatment readiness." Aids **19 Suppl 3**: S190-8.
Waldrop-Valverde, D., D. L. Jones, et al. (2008). "The effects of low literacy and cognitive impairment on medication adherence in HIV-positive injecting drug users." AIDS Care **20**(10): 1202-10.
Ware, N. C., M. A. Wyatt, et al. (2005). "Adherence, stereotyping and unequal HIV treatment for active users of illegal drugs." Soc Sci Med **61**(3): 565-76.
Weber, R., M. Huber, et al. (2009). "Uptake of and virological response to antiretroviral therapy among HIV-infected former and current injecting drug users and persons in an opiate substitution treatment programme: the Swiss HIV Cohort Study." HIV Med **10**(7): 407-16.

Weiss, J. J., N. Brau, et al. (2009). "Adherence to medication for chronic hepatitis C: Building on the model of human immunodeficiency virus antiretroviral adherence research." Aliment Pharmacol Ther.

Weiss, L., T. French, et al. (2003). "HIV-related knowledge and adherence to HAART." AIDS Care **15**(5): 673-9.

Wendel, C. S., M. J. Mohler, et al. (2001). "Barriers to use of electronic adherence monitoring in an HIV clinic." Ann Pharmacother **35**(9): 1010-5.

Williams, A., E. Manias, et al. (2008). "Interventions to improve medication adherence in people with multiple chronic conditions: a systematic review." J Adv Nurs **63**(2): 132-43.

Winstock, A. R., M. Nittis, et al. (2009). "Opioid dependent patients' experiences of and attitudes towards having their injecting sites examined." Int J Drug Policy **20**(1): 85-9.

Wolf, M. S., C. L. Bennett, et al. (2005). "A qualitative study of literacy and patient response to HIV medication adherence questionnaires." J Health Commun **10**(6): 509-17.

Wood, E., T. Kerr, et al. (2008). "Poor adherence to HIV monitoring and treatment guidelines for HIV-infected injection drug users." HIV Med **9**(7): 503-7.

Wood, E., J. S. Montaner, et al. (2003). "Adherence and plasma HIV RNA responses to highly active antiretroviral therapy among HIV-1 infected injection drug users." Cmaj **169**(7): 656-61.

Wood, R. A., E. Wood, et al. (2008). "Nurse-delivered safer injection education among a cohort of injection drug users: evidence from the evaluation of Vancouver's supervised injection facility." Int J Drug Policy **19**(3): 183-8.

Woods, S. P., M. S. Dawson, et al. (2009). "Timing is everything: antiretroviral nonadherence is associated with impairment in time-based prospective memory." J Int Neuropsychol Soc **15**(1): 42-52.

Wurst, F. M., P. S. Haber, et al. (2007). "Assessment of alcohol consumption among hepatitis C-positive people receiving opioid maintenance treatment using direct ethanol metabolites and self-report: a pilot study." Addict Biol.

Yasuda, J. M., C. Miller, et al. (2004). "The correlation between plasma concentrations of protease inhibitors, medication adherence and virological outcome in HIV-infected patients." Antivir Ther **9**(5): 753-61.

Zacks, S., K. Beavers, et al. (2006). "Social stigmatization and hepatitis C virus infection." J Clin Gastroenterol **40**(3): 220-4.

Zeger, S. L. and K. Y. Liang (1986). "Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes." Biometrics **42**(1): 121-30.

Zickmund, S., S. L. Hillis, et al. (2004). "Hepatitis C virus-infected patients report communication problems with physicians." Hepatology **39**(4): 999-1007.

Zickmund, S., E. Y. Ho, et al. (2003). ""They treated me like a leper". Stigmatization and the quality of life of patients with hepatitis C." J Gen Intern Med **18**(10): 835-44.

REMERCIEMENTS

Mes tout premiers remerciements sont pour Bruno Spire et Patrizia Carrieri, mes directeurs de recherche. Mon premier contact avec Bruno Spire remonte à plusieurs années lorsque je m'apprêtais à démarrer le terrain de mon projet de DEA de Santé Publique sur l'observance aux antirétroviraux au Bénin. Déjà, ses conseils avaient été précieux pour la suite de ma recherche et je l'en remercie. Puis, convaincue que la recherche dans ce domaine m'ouvrirait une porte vers un univers à la fois de recherche et de militantisme dans lequel je trouverais facilement mes repères, je l'ai sollicité pour démarrer une thèse au sein de son équipe. C'est là que ma rencontre avec Patrizia a déterminé la suite de mon engagement dans mes travaux de recherche.
A tous les deux, je ne sais comment formuler la reconnaissance que je leur dois. Bruno pour m'avoir appris que le meilleur moyen de militer et de faire valoir ses idées, c'est d'utiliser les outils scientifiques à notre disposition sans jamais laisser la passion noyer la valeur des arguments.
Patrizia pour m'avoir accompagnée de près et surtout transmis un savoir et un engagement qui aujourd'hui me donnent une tout autre légitimité scientifique. Elle a su me laisser un espace de liberté tout en corrigeant mes erreurs de « jeunesse ». Et aujourd'hui, grâce à ce soutien infatigable que j'ai trouvé auprès d'elle, je me sens enfin exister dans le domaine de la recherche. Notre aventure sur le projet « Méthaville » restera pour moi une expérience unique et j'espère que nous continuerons ensemble à avancer en ce sens.

Derrière ces deux personnalités, que je souhaite à tout être de croiser un jour sur sa route, il y a une équipe d'une compétence incontestable et d'une grande humanité. Je tiens à remercier chacun d'entre eux et tout particulièrement les statisticiens qui m'ont été d'une aide sans relâche. Je pense à Jérôme Blanche, Julien Cohen, Lionel Fugon, Fabienne Marcellin, Camelia Protopopescu et Virginie Villes, mais tous les autres aussi. Je dois chacune des publications à tous, car la réponse à une question de recherche est le fruit d'un échange intense et très enrichissant entre le chercheur et l'expert des chiffres et des méthodes associées. Merci également à notre traducteur, Jude, qui ne se contente pas seulement de corriger nos textes mais qui sait également leur donner la couleur engagée à travers des mots qu'il est parfois difficile de trouver dans une langue qui n'est pas la nôtre.

Un bref retour en arrière est nécessaire pour mieux saisir la reconnaissance que je dois à Yolande Obadia. Lors de notre première entrevue, elle avait su m'écouter et me donner l'occasion de témoigner de ma motivation à faire de la recherche. Les mots qu'elle avait choisis alors résonnent

encore et portaient à croire qu'elle me faisait confiance. Merci à notre directeur Jean-Paul, pour à la fois la confiance dont il a fait preuve à mon égard ainsi que ses conseils toujours avisés.

Lorsque je suis arrivée dans cette unité de recherche, très rapidement des affinités sont nées de ma rencontre avec Anne-Déborah, Julien et Mila. Ils ont été pour moi des guides rassurants et je dois reconnaitre qu'ils ont rendu les débuts de mon séjour dans cette ville, qui m'était alors inconnue, tout à fait agréables.

Le projet « Méthaville » m'a donné l'opportunité de travailler avec plusieurs personnes que je souhaite remercier aussi. Laurent Michel, qui par son expertise de clinicien et surtout sa générosité, m'a apporté beaucoup de connaissances dans le domaine de la prise en charge des usagers de drogue. Marion et Gwenaëlle avec qui j'ai eu un immense plaisir à travailler. Ça n'est pas anodin si les remercie de concert car elles sont de ceux dont les qualités au travail ne tarissent jamais de sourire et de douceur. Bien sûr, je ne peux oublier l'affection et la compétence que j'ai trouvées auprès de mes « anges » de l'administration, Carole et Marie-Pierre. Merci aussi à Marie-Catherine, Zohra, Houria, Marie-Odile, Cécile et Jacqueline ainsi qu'à Patrick et Laurent, nos techniciens de la communication et nos génies de l'informatique. Et je n'oublierais pas Régine qui a toujours répondu à mes demandes intempestives sans jamais un soupçon de nervosité.
Je dois un merci tout particulier à Alain Paraponaris. Il avait attentivement participé à la relecture de mon mémoire de Master de Sociologie sur la politique du médicament et je n'avais jamais eu l'occasion de l'en remercier. Merci pour ça et pour le reste. Merci également à Valérie Guagliardo dont la présence dans ces bureaux a toujours été un plaisir. Elle a su démentir tout ce que les « nordistes » pouvaient penser des marseillais.
Je remercie avec beaucoup d'affection Marie Suzan pour avoir lu, page par page et mot par mot, ce travail de thèse et m'avoir retourné de précieux commentaires.

Je tiens à remercier aussi toute l'équipe du Bus 31/32 avec laquelle j'ai pu exercer mon rôle premier de pharmacienne à travers la dispensation de méthadone et ainsi, garder un pied sur le terrain. Je dois reconnaître que j'ai éprouvé beaucoup de satisfaction à travailler, bien que ponctuellement, avec une telle équipe. J'en profite pour dédier cette thèse à tous les usagers de drogue que j'ai croisés sur ce bus, aux personnes affectées par le VIH, et aux autres, à qui doit bénéficier tous les efforts déployés dans mes travaux de recherche.

Bien sûr, j'adresse des remerciements particuliers à ma chère famille. Tout d'abord à mes grands-parents, Jeanine et Marguerite, mes tendres et avisées grands-mères, Maurice mon grand-père, dont j'apprends par une rencontre fortuite lors d'une réunion « au sommet » que ce praticien de campagne a été un grand médecin. De son initiative et de sa pratique était né l'un des premiers centres médicaux de la région dont la file active était intarissable. A mes parents, qui tout au long de mon parcours m'ont soutenue et m'ont apporté un amour sans limites. A mes frères, Antoine et Emile, dont la présence bien que lointaine a été fondamentale pour mon propre équilibre. Là, je n'aurais pas les mots pour décrire à quel point ils comptent pour moi.

Entre ma famille et mes amis, parce qu'il est un peu des deux, je tenais à remercier chaleureusement Guy Sitbon sans qui je n'aurais pas trouvé la force de réaliser ce rêve de faire de la recherche. A un moment où quitter ma situation professionnelle entre l'officine de la place Pigalle et l'hôpital Bichat n'était pas un choix aisé, il a su me réveiller et me faire comprendre que cette routine ne me correspondait plus vraiment.

Tous les remerciements que je dois aux amis sont incommensurables. Mon attention se tourne tout particulièrement vers les gens que j'ai rencontrés tout au long de ces années de thèse dans la cité phocéenne. Je n'oublie pas tous les autres qui, de près ou de loin, m'ont accompagnée dans cette aventure. Mes amis sont avant tout la substance de mon équilibre moral.

Pour finir, je remercie les membres du jury d'avoir accepté d'être les témoins et les juges de ce travail qui m'a procuré tant de satisfaction et de détermination pour aller plus loin encore, au plus près des patients et des individus.

ACRONYMES

ANRS	Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites
ARV	Antirétroviraux
BHD	Buprénorphine Haut Dosage
BZD	Benzodiazépines
CES-D	Center for Epidemiologic Studies Depression
CPAM	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CSST	Centre Spécialisé de Soins aux Toxicomanes
DAART	Directly Administered Antiretroviral Therapy
DOT	Directly Observed Therapy
FIS	Fatigue Impact Scale
GEE	Generalized Estimating Equations
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy
HAD	Hospital Anxiety and Depression
HAS	Haute Autorité de Santé
IHRA	International Harm Reduction Association
MEMS	Medication Event Monitoring Systems
MSF	Médecins Sans Frontières
PES	Programmes d'Echange de Seringues
RdR	Réduction des Risques
TSO	Traitements de substitution aux opiacés
UDVI	Usagers de Drogue par Voie Intraveineuse
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VHC	Virus de l'Hépatite C

ANNEXES

Annexe 1 : Tirés à part des articles

Article 1

Article 2

Article 3

Article 4

Poster 1

Article 5

Article 6 (vulgarisation)

Annexe 2 : Contributions scientifiques

Congrès

Publications

Ouvrages

ANNEXE 1 : Tirés à part des articles

ARTICLE 1

« Le poids des comorbidités psychiatriques et de leur diagnostic chez les femmes infectées par le VIH : Impact de l'anxiété sur l'observance aux antirétroviraux (étude ANRS-EN12-VESPA) »

Publié dans

Journal of Clinical Psychiatry

Roux P., Carrieri M.P., Michel L., Fugon L., Marcellin F., Spire B. (2009). " Effect of anxiety symptoms on adherence to highly active antiretroviral therapy in HIV-infected women." J Clin Psychiatry 70(9):1328-9.

citations, and an index of 100 requires at least 10,000 citations. The *h*-index varies considerably among research fields. The highest-ranked psychiatrists have *h*-indexes in the 90s. Not many clinical psychiatric articles have more than 20 or 30 citations after 3 or 4 years; therefore, few senior US clinical psychiatric researchers reach an *h*-index of 20. The context of the author's *h*-index needs to be considered, too (eg, author's thinking versus collaborations, author's most important and original articles). Other systems for assessing article relevance are being developed.[5]

Changing the focus from number of dollars to number of highly quoted articles seems important not only for helping to assess early career psychiatrists when there is almost no research funding, but also because this shift may save the damaged reputation of US psychiatry.[2] We need to eliminate the greed from US academic departments in medical schools and from clinical research. Greedy medical schools appear to have gotten what they deserve; they appear to have selected and rewarded clinical researchers on the basis of greed. In the process, greed has destroyed the public reputation of some clinical researchers in medicine; moreover, clinical researchers in psychiatry are being cited as prime examples of corruption in medicine.[2]

REFERENCES

1. Goldberg JF. Whither the academic psychiatrist? [editorial] *J Clin Psychiatry.* 2008;69(11):1792–1793.
2. Lenzer J, Brownlee S. Naming names: is there an (unbiased) doctor in the house? *BMJ.* 2008;337:a930.
3. Garfield E. Journal impact factor: a brief review. *CMAJ.* 1999;161(8):979–980.
4. Hirsch JE. An index to quantify an individual's scientific research output. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(46):16569–16572.
5. Bergstrom CT, West JD. Assessing citations with the Eigenfactor metrics. *Neurology.* 2008;71(23):1850–1851.

Jose de Leon, MD
jdeleon@uky.edu

Author affiliations: Department of Psychiatry, University of Kentucky, and the Mental Health Research Center at Eastern State Hospital, Lexington, Kentucky. ***Financial disclosure:*** No commercial organizations had any role in the writing of this letter for publication. **Dr de Leon** is currently a co-investigator in a National Institutes of Health Small Business Innovation Research Grant awarded to Genomas, Inc. In the last year (since January 1, 2008), he had no conflict of interest with any pharmaceutical company. He personally develops his presentations for lecturing and has never lectured using any pharmaceutical company presentation and has never been a consultant for pharmacogenetic or pharmaceutical companies. He has no relationship or connection with the Institute for Scientific Information described in this letter or other similar institutions that assess article influence. ***Funding/support:*** None reported. ***Acknowledgment:*** The author thanks Lorraine Maw, MA, Mental Health Research Center at Eastern State Hospital, for her patient editorial assistance with this letter and other articles about the current status of US psychiatry that have never been sent for publication. Ms Maw reports no financial or other relationship relevant to the subject of this letter.
doi:10.4088/JCP.09lr05111
© Copyright 2009 Physicians Postgraduate Press, Inc.

Dr Goldberg Replies

To the Editor: Dr de Leon rightly points out the utility of the *h*-index as a metric for quantifying one's scientific productivity and the breadth of one's contributions to the medical literature. To the extent that scholarship and innovative research are, or should be, the stock-in-trade of academia, the value of such a measure is obvious. Of course, if the majority of one's spare time is spent writing grants to procure funding, little time may be left over to write the papers upon which an *h*-index is based.

The problem afflicting both academic psychiatrists and the institutions for which they work concerns the tension between scholarly pursuits and the procurement of economic support for scientific endeavors. Dr de Leon suggests that universities and medical centers are motivated by greed, but one might alternatively consider that medical schools and early career psychiatrists (ECPs) are in the same boat, both struggling for economic viability. The overarching question before the academic leadership community would seem to be, how far should ECPs and junior faculty reasonably be expected to redirect their efforts and attention away from scientific or educational pursuits in order to help shoulder the economic burden faced by medical centers and their universities? And to what extent are medical schools, foundations, and even the National Institutes of Health (NIH) sacrificing a next generation of academic psychiatrists by making careers in education and research untenable? Consider the plight of the ECP whose NIH grant submission goes from scored to unscored on resubmission. Or the faculty member who must scramble every 3 to 5 years to find new sources of funding in order to keep his or her job. Or the clinical investigator who leaves academia altogether in hopes of greener pastures elsewhere.

Perhaps it is a useful trial by fire to ask ECPs and junior faculty to help foot the institutional bill at a time when they themselves are still consolidating their own professional identities and are unsure if they can (and want to) earn a living within academia. Maybe this is just a dose of reality in today's world. But it hardly seems like a persuasive way to attract the best and brightest toward a career path upon which everyone's future ultimately depends.

Joseph F. Goldberg, MD
joseph.goldberg@mssm.edu

Author affiliations: Mount Sinai School of Medicine, New York, New York. ***Financial disclosure:*** **Dr Goldberg** has been a consultant for Eli Lilly and Cephalon and has received honoraria from and served on the speakers/advisory boards of Eli Lilly, GlaxoSmithKline, and AstraZeneca. ***Funding/support:*** None reported.
doi:10.4088/JCP.09lr05111a
© Copyright 2009 Physicians Postgraduate Press, Inc.

Effect of Anxiety Symptoms on Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Women

To the Editor: Psychiatric comorbidities are known to impair adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART) in human immunodeficiency virus (HIV)–infected individuals[1] and to affect women and men differently.[2] To date, it is still controversial whether women are at higher risk of HIV progression[3] or nonadherence to HAART.[4] The VESPA survey, which enrolled a French representative sample of HIV-infected patients, was used here to assess whether psychiatric disorders affect HAART adherence differently in men and women.

Method. In this national cross-sectional survey (ANRS-EN12-VESPA study), conducted in 2003, 4,963 HIV-infected patients were recruited by random sampling in 102 French hospitals. We selected only participants receiving HAART with complete adherence and psychiatric disorders assessment (446 women and 1,363 men).

Adherence to HAART was measured by a validated indicator[5] with a 100% cutoff to minimize social desirability bias.[6] Nonadherence was reported by 42% of women and 39% of men. Anxiety and depression were assessed using the Hospital Anxiety and Depression (HAD) scale.[7] The prevalence of anxiety and depressive symptoms was, respectively, 63% in women and 49% in men and 24% in women and 22% in men.

Results. In the multivariate logistic regression model, in both women and men, we identified known correlates of nonadherence to HAART: patients who were younger, were migrant,[8] abused

alcohol,[9] reported side effects,[10] and were employed were more likely to be nonadherent to HAART. Such factors have been commonly found as determinants of nonadherence to HAART in several contexts, particularly in disadvantaged populations whose adherence may be compromised by socioeconomic barriers and psychiatric comorbidities.[11] Interestingly, anxiety symptoms remained associated with nonadherence to HAART in men who had (OR [95% CI] = 1.5 [1.1–2.1]) and had not (OR [95% CI] = 1.5 [1.2–2.0]) received anxiolytics, while women with anxiety symptoms who had received anxiolytics exhibited the same adherence as women with no anxiety symptoms. To test whether these results were attributable to the limited sample size of women, we performed a sensitivity analysis in men using a series of reduced samples (n = 446) and computed OR estimations by bootstrap.[12] This approach confirmed the results that were found in the whole male sample.

Co-occurring anxiety disorders are more frequently associated with major depression in women.[13] Moreover, women are more sensitive than men to the pathogenic effects of low levels of social support at the onset of major depression,[14] and it is possible that the social impact of HIV may contribute further to the onset of psychiatric disorders. Confirming results from a previous study,[15] we found that women with alcohol abuse have a higher risk of nonadherence to HAART, and there is a significant linear trend ($P < 10^{-3}$) when men who abuse alcohol (OR [95% CI] = 2.1 [1.5–2.9]) or women who abuse alcohol (OR [95% CI] = 3.7 [2.0–7.1]) are compared with individuals who do not. Interventions to improve adherence in HIV-infected patients should be tailored according to gender; for HIV-infected women receiving HAART, such interventions should include women-oriented psychosocial counseling and improved screening and appropriate care for anxiety symptoms and alcohol abuse.

REFERENCES

1. Pence BW, Miller WC, Gaynes BN, et al. Psychiatric illness and virologic response in patients initiating highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;44(2):159–166.
2. Andreasen NC. Vulnerability to mental illnesses: gender makes a difference, and so does providing good psychiatric care. *Am J Psychiatry.* 2005;162(2):211–213.
3. Farzadegan H, Hoover DR, Astemborski J, et al. Sex differences in HIV-1 viral load and progression to AIDS. *Lancet.* 1998;352(9139):1510–1514.
4. Floridia M, Giuliano M, Palmisano L, et al. Gender differences in the treatment of HIV infection. *Pharmacol Res.* 2008;58(3-4):173–182.
5. Carrieri P, Cailleton V, Le Moing V, et al. The dynamic of adherence to highly active antiretroviral therapy: results from the French National APROCO cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;28(3):232–239.
6. Wagner G, Miller LG. Is the influence of social desirability on patients' self-reported adherence overrated? *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;35(2):203–204.
7. Snaith RP, Zigmond AS. The Hospital Anxiety and Depression scale. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;292(6516):344.
8. Bouhnik AD, Chesney M, Carrieri P, et al. Nonadherence among HIV-infected injecting drug users: the impact of social instability. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;31(suppl 3):S149–S153.
9. Palepu A, Horton NJ, Tibbetts N, et al. Uptake and adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected people with alcohol and other substance use problems: the impact of substance abuse treatment. *Addiction.* 2004;99(3):361–368.
10. Carrieri MP, Leport C, Protopopescu C, et al. Factors associated with nonadherence to highly active antiretroviral therapy: a 5-year follow-up analysis with correction for the bias induced by missing data in the treatment maintenance phase. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;41(4):477–485.
11. Gordillo V, del Amo J, Soriano V, et al. Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS.* 1999;13(13):1763–1769.
12. Efron B, Halloran E, Holmes S. Bootstrap confidence levels for phylogenetic trees. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(23):13429–13434.
13. Marcus SM, Kerber KB, Rush AJ, et al. Sex differences in depression symptoms in treatment-seeking adults: confirmatory analyses from the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression study. *Compr Psychiatry.* 2008;49(3):238–246.
14. Kendler KS, Myers J, Prescott CA. Sex differences in the relationship between social support and risk for major depression: a longitudinal study of opposite-sex twin pairs. *Am J Psychiatry.* 2005;162(2):250–256.
15. Lazo M, Gange SJ, Wilson TE, et al. Patterns and predictors of changes in adherence to highly active antiretroviral therapy: longitudinal study of men and women. *Clin Infect Dis.* 2007;45(10):1377–1385.

Perrine Roux, PharmD
perrine.roux@inserm.fr
M. Patrizia Carrieri, PhD
Laurent Michel, MD
Lionel Fugon, BSc, MSc
Fabienne Marcellin, BSc, MSc
Yolande Obadia, PhD, MD
Bruno Spire, PhD, MD

Author affiliations: INSERM, U912 (SE4S); ORS PACA (Observatoire Régional de la Santé Provence Alpes Côte d'Azur); and Université Aix Marseille, IRD, UMR-S912, Marseille (Drs Roux, Carrieri, Obadia, and Spire; Mr Fugon; and Ms Marcellin); and Université Paris-Sud, Université Paris Descartes, UMR-S0669, Paris; and Centre de Traitement des Addictions, Hôpital Emile Roux, Limeil-Brévannes (Dr Michel), France.

Financial disclosure: None reported. ***Funding/support:*** This study was supported by the French National Agency of AIDS and Hepatitis Research (ANRS, France). ***Acknowledgment:*** Special thanks to the members of the VESPA Group: C. Afsa (INSEE), A. Bonnet (UFR Psychopathologie, Université de Provence), A. D. Bouhnik (INSERM U912/ORS PACA), V. Di Paola (LEST), R. Dray-Spira (INSERM U88), J. Fagnani (CNRS-UMR Matisse), L. Fernandez (UFR Psychopathologie, Université de Provence), I. Heard (INSERM U430), F. Lert (INSERM U88), Y. Obadia (ORS PACA/INSERM U912), J. L. Pedinielli (UFR Psychopathologie, Université de Provence), P. Peretti-Watel (ORS PACA/INSERM U912), J. Pierret (CERMES-INSERM U504-UMR 8559), B. Riandey (INED), M. A. Schiltz (CERMES-INSERM U504-UMR 8559), R. Sitta (INSERM U88), and B. Spire (INSERM U912/ORS PACA). We especially thank all physicians and patients who took part in this study. We also thank Jude Sweeney for the English revision and editing of the manuscript. Mr Sweeney's assistance was funded by INSERM; he reports no conflict of interest.
doi:10.4088/JCP.08l04885

© Copyright 2009 Physicians Postgraduate Press, Inc.

ARTICLE 2

« L'impact de la méthadone ou de la buprénorphine et de la persistance de l'injection sur l'observance aux antirétroviraux : résultats de la cohorte MANIF 2000 »

Publié dans

Addiction

Roux P., Carrieri M.P., Villes V., Dellamonica P., Poizot-Martin I., Ravaux I. & Spire B. (2008) « The impact of methadone or buprenorphine treatment and ongoing injection on highly active antiretroviral therapy (HAART) adherence: evidence from the MANIF2000 cohort study. » Addiction 103(11): 1828-36.

Addiction

RESEARCH REPORT

doi:10.1111/j.1360-0443.2008.02323.x

The impact of methadone or buprenorphine treatment and ongoing injection on highly active antiretroviral therapy (HAART) adherence: evidence from the MANIF2000 cohort study

Perrine Roux[1,2,3], M. Patrizia Carrieri[1,2,3], Virgine Villes[1,2,3], Pierre Dellamonica[4], Isabelle Poizot-Martin[5], Isabelle Ravaux[6] & Bruno Spire[1,2,3]

Inserm U912 (SE4S), Marseille, France,[1] Université Aix Marseille, IRD, UMR-S912, Marseille, France,[2] ORS-PACA, Observatoire Régional de la Santé Provence Alpes Côte d'Azur, Marseille, France,[3] Hôpital de l'Archet, Service des Maladies Infectieuses, Nice, France,[4] Hôpital Sainte-Marguerite, Unité CISIH Sud Hématologie VIH, Marseille, France[5] and Hôpital La Conception, Service des Maladies Infectieuses, Marseille, France[6]

ABSTRACT

Aims To date, no data exist assessing the impact of either methadone or buprenorphine on adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART) in the long term. This study was conducted in order to evaluate whether receiving take-home methadone and buprenorphine may ensure better adherence to HAART in individuals infected with human immunodeficiency virus (HIV) through injection drug use (IDU). **Design** Longitudinal data on adherence, opioid substitution treatment (OST) and patient behaviours starting from their first HAART prescription were collected for 276 individuals HIV-infected through drug use ($n = 1558$ visits). **Setting** Out-patient hospital services delivering HIV care in Marseilles, Avignon, Nice and Ile de France. **Measurements** At any given visit, patients were classified both according to the type of OST received and ongoing injection. Patients who reported no injection and no OST over the whole study period were considered as 'abstinent' and used as a reference category. A logit model based on generalized estimation equations (GEE) was used to identify predictors of non-adherence. **Findings** After adjustment for alcohol consumption, depression and self-reported side effects, patients ceasing injection during OST and abstinent patients exhibited comparable adherence. Patients reporting injection, on OST or not, had a twofold and threefold risk, respectively, of non-adherence compared with abstinent patients ($P < 0.01$ linear trend). Duration on OST without injecting was associated significantly with virological success. **Conclusions** Both access to and effectiveness of OST contribute to sustaining adherence to HAART in HIV-infected IDUs. These results advocate strongly the need of wider use of OST in countries scaling-up HAART where HIV is driven by IDUs.

Keywords Adherence, antiretroviral therapy, buprenorphine, drug users, injection, methadone, opioid substitution treatment.

Correspondence to: M. Patrizia Carrieri, 23 rue Stanislas Torrents, 13006 Marseille, France. E-mail: pmcarrieri@aol.com
Submitted 15 January 2008; initial review completed 10 April 2008; final version accepted 16 June 2008

INTRODUCTION

In France in 2005, at least 13% of the human immunodeficiency virus (HIV)-positive population who had access to HIV care were HIV-infected through injection drug use (IDU) [1]. Although the introduction of highly active antiretroviral treatment (HAART) is known to have revolutionized the course of HIV disease, even in late-stage HIV-infected injection drug users (IDUs) [2], this population still has higher mortality rates due to other competing causes of death, such as hepatitis, suicide or overdose [3,4]. Since the scaling-up of opioid substitution treatments (OST) such as methadone and buprenorphine, and the introduction of needle exchange programmes, HIV prevalence among IDUs in France has decreased dramatically from 40% to 11% [5,6]. One of the possible reasons for this is that wider use of OST may play a role in reducing injecting behaviours and HIV transmission [7–9]. Although OST can foster access to HIV care [10], delays in access to HAART have already been observed [11]. This observation underlines the need for the prescribing physician to

© 2008 The Authors. Journal compilation © 2008 Society for the Study of Addiction

identify appropriate strategies to deliver care and ensure sustained adherence to HAART, especially in IDUs [12].

HAART efficacy requires a high level of adherence to achieve viral suppression [13], prevent possible clinical progression [14] and the risk of resistance [15]. Following the prescribed HAART schedule is a challenge for HIV-infected IDUs, considering that HAART-related side effects are reported more frequently in IDUs [16] and are a determinant of poor adherence [17]. Ongoing drug injection has been found consistently to be associated with non-adherence to HAART [18], and has been shown to be predictive of adherence failure [19]. Moreover, Lucas *et al.* have suggested that effectively targeting and treating active drug use may lead to improved HIV clinical outcomes [20], as demonstrated already in methadone-substituted patients receiving directly administered antiretroviral therapy [21,22].

To date, no studies have assessed the impact that take-home buprenorphine or methadone can have on adherence to HAART in HIV-infected individuals in the long term and to what extent receiving OST can modify the known correlates of non-adherence and influence HAART efficacy [18]. In France, while methadone was the first drug to be introduced in 1995, and initialized only in specialized centres for drug dependence, high-dose buprenorphine was introduced in 1996 as a harm reduction tool, available in primary care. In France, both treatments are delivered as take-home medications, the only exceptions to this being some scattered low-threshold structures where they are administered directly. Buprenorphine take-home dispensing by community pharmacists is possible for 28 days with the written agreement of a physician. In terms of methadone dispensing, take-home is authorized for 14 days, but its availability is very limited within community pharmacies because of the administrative burden, as methadone is classified as a narcotic. Easy access to buprenorphine through primary care has resulted in a rapid scale-up of buprenorphine treatment in IDUs (80 000 patients on buprenorphine at the end of 2000 [23]).

Longitudinal data from the MANIF2000 study gave us the opportunity to assess the impact of take-home methadone or buprenorphine treatment and ongoing drug injection on both adherence to HAART and virological response, while taking into account known determinants of adherence.

METHODS

In 1995/96, the French MANIF2000 cohort enrolled 467 patients who were HIV-infected through injection drug use. Inclusion criteria for enrolment in the cohort included only patients with a $CD4^+$ cell count >300/ul in the last visit prior to enrolment and in clinical stages A or B. This cohort was designed to focus upon social and behavioural aspects of HIV-positive IDUs and particularly on their access [11] and adherence to antiretroviral treatment [19], as well as the OST outcomes [24]. Data collection (every 6 months) was based on medical records, a face-to-face interview and a self-administered questionnaire.

Study group

In this specific study, we focused primarily upon patients who started HAART while in the cohort. For each selected patient in the cohort, we considered his/her first visit following initial HAART prescription as the first visit on HAART.

Among the 467 patients included in MANIF2000 study, 317 patients received HAART at least once. Forty-one patients had no data on adherence to HAART. Therefore, the present analysis was conducted on 276 patients receiving HAART and with at least one assessment of adherence data during follow-up after HAART initiation. Only visits with complete adherence data were considered (1558 visits).

As the cohort was based on 6-month interval assessment, the first HAART prescription could occur between two scheduled visits. For this reason, in the majority of cases the first visit on HAART corresponded to the MANIF2000 visit after starting HAART (at most 6 months after starting HAART), but it may have occurred soon after HAART initiation. This explains why there are patients with high viral load at the first visit on HAART, as the time since HAART initiation is perhaps not long enough to observe an effect on viral replication.

Data collection

The face-to-face interview was based on a standardized questionnaire, administered by trained nurses, which gathered psychosocial information as well as patients' personal experience with HIV infection and care. The questionnaire included socio-demographic data, incarceration, several items about substance use and related behaviour, exposure to OST, consumption of psychotropic drugs (sedatives, benzodiazepines, other anxiolytics, antidepressants and hypnotics) and alcohol. Alcohol was measured in alcohol units (AU), where one unit corresponds to a glass of wine, a can of beer or a measure of spirits and is equivalent to 10/12 g of alcohol [25]. All the data collected referred to the 6 months prior to the given visit. To improve the sensitivity of the definition and compensate for possible under-reporting by patients, the definition of a specific behaviour (e.g. cocaine use) at each visit was based on a combination of several questions about the specific substance. Self-reports about

© 2008 The Authors. Journal compilation © 2008 Society for the Study of Addiction

Table 1 Distribution of visits according to exposure to opioid substitution treatment (OST) and injection status ($n = 1558$ visits) from the MANIF2000 cohort.

	No OST	*On methadone*	*On buprenorphine*
Injection	43	53	81
No injection	319	106	294
Always abstinent from injection	662	–	–

heroin and morphine use were validated at enrolment by morphine detection in urine samples [26].

Injection drug use at any given visit thereafter was defined as the injection of heroin or morphine, psychotropic drugs, cocaine, buprenorphine or any other drugs in the 6 months before that visit. This variable defining drug injection status (with three categories: injection, no injection and always abstinent over the whole MANIF2000 follow-up) was then combined with the information about exposure to OST so that at any given visit, patients could be classified according to the six following categories: 'methadone and no injection', 'buprenorphine and no injection', 'no OST and no injection', 'methadone and injection', 'buprenorphine and injection' and 'no OST and injection' (Table 1). Those who reported being abstinent from injection and not receiving OST over the whole MANIF2000 follow-up period constituted an additional category, which was used as the reference group in the analysis. It is important to underline that those classified as 'no OST and no injection' constituted individuals cycling in and out of treatment or characterized by cessation or relapse into drug injection during follow-up.

Information about adherence to HAART was collected in the self-administered questionnaire and the structured face-to-face interview. The questionnaire included five questions about patient's adherence to HAART in the 4 days and in the 4 weeks prior to the interview. Those questions were included in all self-administered questionnaires according to the methodology established by the AIDS Clinical Trial Group [15]. We assessed adherence to HAART using a dichotomous score already validated in previous studies [27,28]. Patients were first asked to list, for each drug included in their HAART regimen, the number of pills they had actually taken on each of the 4 days before the visit. Those who reported having taken all their prescribed doses in the 4 days before the visit were classified as adherent, unless they also reported in subsequent answers that they had skipped a dose during the previous weekend or had 'almost totally' followed their HAART regimen, or had modified the prescribed scheduling several times or had taken all their medication at one time each day, in which case they were classified as non-adherent. In addition, the visual analogue scale was used to reclassify as non-adherent those whose score was <100%. At any given visit, patients were considered 'non-adherent' if they reported in the interview that they had taken less than 100% of the total dose of prescribed drugs during the week prior to the visit and/or during the previous month. This approach has been validated previously using serum protease inhibitor concentrations [29]. When a patient reported HAART interruption more than once during the previous month, he/she was classified as non-adherent. However, if the patient discontinued HAART totally during the follow-up, all visits subsequent to this interruption were excluded from the analysis.

Depression was measured using the French version of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) [30]. Although CES-D cannot be considered as a clinical tool for diagnosing depression, patients were considered to be presenting depressive symptoms if their CESD score was greater than 17 (for men) or greater than 23 (for women) [31].

The self-administered questionnaire included a 13-item scale asking whether patients had experienced any of the following HAART-related side effects at least once during the previous 4 weeks [32]: diarrhoea, nausea, stomach pain, headache, change in taste, skin itching, muscle pain, heartburn, sore mouth, vomiting, fever, kidney stones or fatigue. A summary score based on the sum of all self-reported side effects was computed to obtain a quantitative assessment of the burden of perceived HAART-related toxicity.

The variable 'psychotropic drugs consumption' consisted in collecting information about all prescribed or non-prescribed psychotropic drugs consumed by the patient during the previous 6 months. We built an algorithm using a combination of several questions about the consumption of different classes of psychotropics (antidepressants, anxiolytics, hypnotics, . . .). If the patient reported using at least one of these drugs, he/she was classified by this variable as a user of psychotropic drugs.

Other clinical and laboratory data as well as further information about OST came from the physician or from medical records which were collected every 6 months. In order to obtain a cumulative indicator of exposure to 'effective' OST to be correlated with virological success at any visit, time on OST without injection was computed for all individuals at any follow-up visit.

Statistical methods

The relationship between possible predictors of adherence to HAART, including substitution treatment and drug injection, was assessed using a logit model based on

© 2008 The Authors. Journal compilation © 2008 Society for the Study of Addiction

generalized estimating equations (GEE) [33]. Variables with *P*-values <0.25 in the univariate analysis were considered eligible for the final model, which was built using a forward procedure based on the log-likelihood ratio test and a *P*-value <0.05 to enter the variables in the model. All the analyses were performed using Stata version 9.0.

RESULTS

First visit after HAART initiation

Of the 467 patients enrolled in the MANIF2000 cohort, 276 (59.1%) received HAART during follow-up. They accounted for 1558 visits (799 person-years).

Median [interquartile range (IQR)] patients' age was 35 years [32–38]; 200 (72.5%) were men. At their first visit on HAART, 140 (50.7%) were living in a stable relationship, 186 (67.4%) were unemployed and 145 (52.5%) had a history of incarceration. Only 66 patients (24%) had a high school certificate and 108 (39.1%) reported being the owner or tenant of their house. Only nine (3.3%) patients could be classified as acquired immune deficiency syndrome (AIDS) cases (stage C), while 148 (53.6%) were in stage B. Median (IQR) CD4 cell count (cells per μl) and HIV viral load ($\log_{10}$ copies per ml) in the visit before HAART initiation were, respectively, 386 (290–508) and 4.1 (3.2–4.7). Ninety-one patients (33%) had an undetectable viral load.

The median (IQR) calendar year of HAART initiation was 1998 (1997–98). When comparing immunovirological characteristics of patients before HAART initiation between those receiving and those not receiving HAART (this latter group including untreated patients or those receiving a double combination therapy), those receiving HAART had a significantly lower CD4 count and higher values of plasma HIV RNA viral load.

Fifty-nine patients (21.4%) were receiving buprenorphine while 32 (11.6%) were being treated with methadone. Median (IQR) time since first injection was 16 years [13–18] and 114 (46.9%) patients presented depressive symptoms. Approximately 16% reported no alcohol consumption in the 6 months prior to the visit. The median (IQR) number of AU/month was 3.8 (1.5–45.0), but in those reporting alcohol consumption this rose to 14 (4–56) while the median (IQR) number of self-reported side effects was 2 (0–4).

Longitudinal data

During the whole follow-up among the 276 patients receiving HAART, the number of patients who were being treated with either buprenorphine or methadone at least at one follow-up visit was 117 (during 375 visits) and 51 (during 159 visits), respectively.

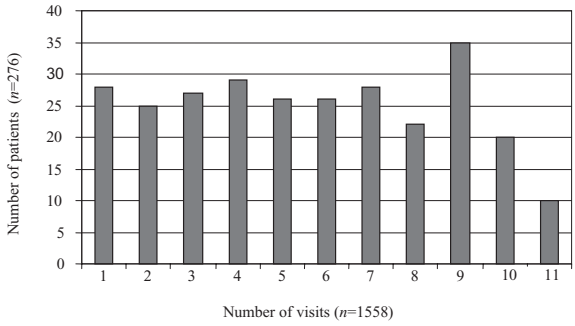


Figure 1 Distribution of visits in patients receiving highly active antiretroviral therapy from the MANIF2000 cohort

Individuals on HAART but 'abstinent' from injection and not receiving OST during the whole study period ($n = 106$, 38% accounting for 662 visits) were used as a reference group.

Among all the visits of patients receiving HAART (1558 visits), 42.5% (106 patients) represented those who had always been abstinent during follow-up while 46.1% of visits (226 patients) represented those who reported no injection practices in the previous 6 months at any given visit (but who reported either OST or injection at a different visit). In addition, 5.2% of visits (81 visits, 42 patients) concerned patients receiving buprenorphine and reporting injection, while 18.9% of visits (294 visits, 104 patients) concerned those receiving buprenorphine but not reporting injection. For those patients reporting access to methadone, injection during the previous 6 months was reported in 53 of the 159 visits. Patients reporting no use of OST and drug injection in the previous 6 months accounted for 2.8% of all visits (43 visits, 26 patients) (Table 1).

Figure 1 reports the distribution of patients according to the number of visits on HAART in the MANIF2000 follow-up. The average number of visits per patient was 5.6. Only 28 patients had only one visit. Among them, eight patients were classified as abstinent over the whole MANIF2000 study period and five patients were classified as 'no OST and no injection', as they had already reported injecting drugs before initiating HAART.

In order to evaluate whether individuals without data about adherence to HAART differed from those included in the analyses, we compared socio-demographic and clinical characteristics. Clinical stage C was the only factor discriminating patients with adherence data ($n = 276$) from those without ($n = 41$).

Univariate analyses

Table 2 shows the crude and adjusted odds ratios (ORs) of possible determinants of non-adherence.

The variable combining exposure to OST and injection was associated significantly with the outcome as well as

© 2008 The Authors. Journal compilation © 2008 Society for the Study of Addiction

Table 2 Predictors of non-adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART) in human immunodeficiency virus (HIV)-infected injecting drug users: crude and adjusted odds ratios (ORs) based on generalized estimation equation (GEE) logit models (MANIF2000 cohort, $n = 276$ individuals, 1558 visits)[c].

	No. of visits (%) or median (IQR)	*No. of patients*	*OR (95% CI)*	*P-value*	*Adjusted OR (95% CI)*
Exposure to OST and drug injection[c,d,i]					
Always abstinent during the whole study period	662 (42.5)	106	1		1
Buprenorphine and no injection	294 (18.9)	104	1.2 (0.8–1.8)	0.3	1.0 (0.6–1.6)
Methadone and no injection	106 (6.8)	37	1.1 (0.7–1.9)	0.7	1.0 (0.5–1.8)
No OST and no injection	319 (20.5)	85	1.7 (1.1–2.4)	0.008	1.4 (0.9–2.2)
Buprenorphine and injection	81 (5.2)	42	2.5 (1.5–4.2)	0.001	2.3 (1.2–4.4)
Methadone and injection	53 (3.4)	29	2.3 (1.2–4.3)	0.01	2.2 (1.1–4.5)
No OST and injection	43 (2.8)	26	2.9 (1.5–5.7)	0.002	3.3 (1.4–8.1)
Gender[g]					
Men	1101 (70.7)	200	1		
Women	457 (29.3)	76	1.1 (0.8–1.6)	0.55	
Age	36 (33–39)		0.99 (0.96–1.02)[f]	0.53	
Child(ren)					
Yes	325 (209)	117	1		
No	1233 (79.1)	266	1.0 (0.8–1.2)	0.78	
High school certificate[g]					
Yes	374 (24.0)	66	1		
No	1184 (76.0)	210	1.1 (0.7–1.5)	0.71	
Employment[e]					
Yes	561 (36.0)	123	1		
No	997 (64.0)	219	1.2 (0.9–1.5)	0.25	
Depressive symptoms[d,e]					
Yes	659 (44.8)	190	1.5 (1.2–1.9)	0.001	1.4 (1.1–1.9)
No	813 (55.2)	209	1		1
Number of weekly prescribed pills[d,e]					
<80	414 (28.0)	164	1		
≥80	1065 (72.0)	229	1.2 (0.9–1.5)	0.13	
Monthly alcohol consumption[d,e]	3.8 (1.5–45.0)		1.15 (1.08–1.23)[h]	$<10^{-3}$	1.19 (1.10–1.28)
Cocaine use[d,e]					
Yes	174 (13.8)	74	1.6 (1.1–2.2)	0.01	
No	1091 (86.3)	252	1		
Heroine use[d]					
Yes	126 (10.0)	61	1.2 (0.8–1.8)	0.37	
No	1140 (90.0)	252	1		
Cannabis use[d,e]					
Yes	776 (61.3)	192	1.6 (1.2–2.0)	0.001	
No	491 (38.8)	171	1		
Psychotropic drugs consumption[d,e]					
Yes	472 (31.8)	159	1.3 (1.0–1.7)	0.002	
No	1013 (68.2)	237	1		
Incarceration[d,e]					
Yes	36 (3.4)	25	2.1 (1.1–4.1)	0.03	
No	1019 (96.6)	268	1		
Time since HAART initiation	14.7 (5.5–26.5)		1.01 (1.00–1.01)[a]	0.07	
Number of self-reported side effects[d,e]	3 (1–6)		1.08 (1.04–1.13)[b]	$<10^{-3}$	1.07 (1.02–1.12)

[a]Per 1-month increase. [b]Per one-event increase. [c]Non-adherence was reported in 650 visits (41.7% visits). [d]In the 6 months prior to the visit. [e]Eligible for the multivariate model ($P < 0.25$). [f]Per 1-year increase. [g]At baseline. [h]Per 30 alcohol units (AU) increase per month [as approximately 20% of individuals reported no alcohol use, the median [interquartile range (IQR)] monthly AU units in those reporting alcohol use was 14 (4–56)]. [i]Linear trend $P < 0.01$ across abstinent, not injecting during opioid substitution treatment (OST), injecting during OST and active injection.

© 2008 The Authors. Journal compilation © 2008 Society for the Study of Addiction

variables concerning other addictive behaviours (alcohol consumption, use of cocaine, cannabis or psychotropic drugs). Problems with the police and incarceration were also associated with non-adherence behaviours. There was a significant relationship between depressive symptoms, the number of self-reported side effects, the number of negative life events and the outcome.

Multivariate analysis

First of all, as shown in Table 2, the number of weekly prescribed pills was not associated with adherence in the patients included in our analysis. The results show that after adjustment for the number of self-reported side effects [OR = 1.07, 95% confidence interval (CI) (1.02–1.12)], depressive symptoms [OR = 1.4, 95% CI (1.1–1.9)] and monthly alcohol consumption [OR = 1.19 per 30 AU increase per month, 95% CI (1.10–1.28)], those individuals reporting no injection and exposure to OST (buprenorphine or methadone) did not differ significantly from abstinent individuals in terms of non-adherence [OR = 1.0, 95% CI (0.6–1.6)] for those on buprenorphine and for those receiving methadone [OR = 1.0, 95%CI (0.5–1.8)].

Interestingly, individuals neither injecting nor receiving OST at any given visit had an increased risk of non-adherence of 1.4 (0.9–2.2) with respect to abstinent patients, although this difference did not reach statistical significance in the multivariate analysis.

By contrast, individuals reporting injection, whether or not on OST, exhibited a significantly higher risk of non-adherence than abstinent ones with a twofold increased risk for both individuals injecting while on buprenorphine [OR = 2.3, 95% CI (1.2–4.4)] and for those injecting while receiving methadone [OR = 2.2, 95% CI (1.1–4.5)]. This rose to a threefold increased risk for those injecting but not receiving OST [OR = 3.3, 95% CI (1.4–8.1)]. It is interesting to note a significant linear trend ($P < 0.01$, Table 2) in the adjusted ORs across the different categories: abstinent, not injecting during OST, injecting during OST and injection without OST.

Furthermore, it is important to underline that, at any follow-up visit, exposure to OST without injection (expressed as a duration in months) was associated significantly with virological success, as expressed by an undetectable HIV viral load [OR = 1.02 per one more month of OST, 95% CI (1.01–1.04)].

DISCUSSION

This is the first study to demonstrate the long-term positive impact of both take-home buprenorphine and methadone on adherence to HAART and HAART efficacy in HIV-infected individuals. The major conclusion of the present study is that when drug users have easy access to methadone or buprenorphine, and do not inject during substitution treatment, their adherence is comparable to that reported by abstinent HIV-infected patients. It is important to note that the majority of patients on OST do not practice injection (three of four patients on buprenorphine and two of three on methadone). These results remain valid even when taking into account major determinants of non-adherence such as self-reported side effects, depressive symptoms or alcohol consumption.

Conversely, patients on buprenorphine or methadone reporting injecting behaviours have at least a twofold higher risk of being non-adherent. These results suggest that when OST cannot suppress injection practices in opioid-dependent patients, these patients have difficulty adhering to their HIV treatment. Moreover, patients reporting injection while not on OST have a threefold higher risk of being non-adherent than abstinent patients. Interestingly, the significant linear trend found across the different 'OST/injection' categories confirms that OST can contribute to sustain adherence to HAART in active IDUs. As the evaluation of OST receipt and injection is retrospective over the previous 6 months, it is possible that injection may have occurred before receiving OST, after OST discontinuation or during treatment in the 6 months prior to the visit. In these two last cases, injection in those receiving substitution may be interpreted, respectively, as a proxy of non-retention in OST or non-adherence to OST recommendations, due probably to inadequate dosage prescription [34]. It is known that, in populations still dependent upon opioids, the risk of cycling in and out of treatment may be high, and that relapse into injection practices in patients whose dependence and/or social conditions are not stabilized are relatively frequent [35]. The present study confirms previous results and evaluates the role that OST stabilization may play in sustaining adherence even in the maintenance phase of HAART.

Despite the fact that most cohort studies have found HAART to be associated with substantial declines in morbidity and mortality for all transmission categories, there is growing evidence that IDUs have not benefited to the same degree as other risk groups [18]. This could be related to a constellation of factors, including the fact that physicians often perceive IDUs as being at high risk of non-adherence [36,37]. Some previous studies have already shown higher rates of HAART failure among IDUs [38] because of higher viraemia at HAART initiation and poor immunological response to HAART [39]. The results from the present study confirm these findings and highlight the positive impact of take-home OST on adherence even in the long term, provided that it is also effective in stabilizing patients by suppressing injection. Notably, the relationship between such a positive effect of

© 2008 The Authors. Journal compilation © 2008 Society for the Study of Addiction

methadone or buprenorphine on adherence is confirmed by the significant positive association between the duration of OST without injection and virological success.

Adherence to HAART among IDUs has already been investigated in some studies focusing upon specific populations receiving either buprenorphine [40] or methadone [41], showing that active drug users had lower self-reported adherence to HAART compared with former or non-drug users. The role that specific models of OST delivery can play in sustaining adherence has already been investigated [18,42]. A prospective study, integrating directly administered ART (DAART) into a methadone clinic setting, showed that this delivery model was associated with improved virological and immunological outcomes, compared with findings from a cohort of IDUs whose HAART intake was self-administered [21]. While there is increasing evidence about the negative impact of drug injection on adherence to HAART, data comparing the role played by stabilization of opioid dependence through buprenorphine or methadone in sustaining adherence to HAART have never been investigated. This is especially true for take-home OST prescribed mainly in primary care.

One of the principal outcomes in evaluating OST efficacy and its ability to induce patients into stabilization of their opioid dependence is the reduction in injecting behaviours. However, in our study some patients injected during OST, and this seems to be particularly present among patients on methadone. Historically, in France, initialization of methadone is possible only in specialized centres for drug dependence, while access to buprenorphine is available in primary care [5]. This differential access could explain why methadone in France is initialized more frequently in patients presenting a severe addictive profile, and therefore the significantly higher proportion of injection practices in patients receiving methadone.

Alcohol consumption appears to be associated with non-adherence, as reported already in previous research [43]. Alcohol use may reduce the efficacy of OST in sustaining adherence, as reported by Palepu *et al.*, who demonstrate that among HIV-infected people with alcohol problems substance abuse treatment does not have a significantly positive effect on adherence to HAART [44]. Moreover, depression, which is frequent among IDUs, has also been reported in long-standing cohort studies as being a major risk factor of non-adherence [19,45]. Consequently, besides an appropriate OST for each patient, comprehensive management of health problems such as perceived toxicity, depression or alcohol dependence should be implemented to optimize adherence to HAART [46].

Some limitations of this study should be acknowledged. First, the small number of patients in the three injectors' categories could be explained by the impact of access to HAART on injection among IDUs. Bouhnik *et al.* have already shown in the MANIF2000 cohort the association between drug injection cessation and HAART initiation [47]. In the present study, missing adherence data existed for those individuals who failed to attend one or more scheduled visits, for those who did not answer the self-administered questionnaire and for those who were lost to follow-up. It is possible that non-adherent patients may have been slightly under-represented in this study, as individuals excluded from the analyses due to missing data were more likely to be at HIV clinical stage C.

In France, the health insurance system allows even marginalized populations to have free access to care [48], not only for HIV but also for drug dependence. More specifically, HIV-infected individuals are classified by the French health insurance system as patients affected by a chronic disease, which allows them to benefit from additional rights (e.g. reimbursing the cost of transportation to the care centre). This is a key point in understanding to what extent the population of the study may be representative of the general HIV-infected population in France. Because of this free access to care, it may be supposed that drug users are represented adequately.

As in most studies in this field, our assessment of drug use and injection behaviour was based upon self-reports. The validity and reliability of self-reports about active drug use have been established in many studies which used similar methods for collecting information about addictive behaviours [49], as well as in a previous study in which we documented substantial agreement between self-reported heroin use and morphine detection in urine [26]. A meta-analysis by Nieuwkerk & Oort [50] has already shown the validity of self-reported measures of adherence. As social desirability is still possible, the use of a high cut-off score and an algorithm reclassifying patients reporting non-adherence at least once in the adherence questionnaire allowed us to minimize such bias and improve the validity of the instrument used.

The results presented in this study represent a step forward in the understanding of the complex relationship between exposure to OST, OST outcomes and HAART success. When methadone and buprenorphine are successful in stabilizing opioid dependence, they can ensure sustained adherence to HAART. Other research questions remain—first, whether or not these results would hold in a randomized controlled trial; and secondly, to what extent methadone and buprenorphine can mediate the relationship between depression or self-reported side effects and adherence.

These data also suggest that adequate models of care need to be evaluated and implemented to provide more patient-adapted services, able to fulfill the specific needs of

© 2008 The Authors. Journal compilation © 2008 Society for the Study of Addiction

IDUs in care for other comorbidities and psychosocial support.

In conclusion, both access to and effectiveness of OST contribute to sustaining adherence to HAART in HIV-infected IDUs. These results clearly support the need for wider access to OST in countries which are scaling-up HAART in IDUs and those which face alarming epidemics in IDUs. The wider the spectrum of OST options, the higher the coverage will be and the stronger the public health benefits will become.

Acknowledgements

This research was supported by the French National Agency for Aids Research (ANRS, France), the charity organization ECS-SIDACTION (France) and the Departmental Council (Bouches-du-Rhône, France). We thank all members of the MANIF2000 cohort study group: C. Boirot, A. D. Bouhnik, M. P. Carrieri, J. P. Cassuto, M. Chesney, P. Dellamonica, P. Dujardin, H. Gallais, J. A. Gastaut, G. Lepeu, C. Marimoutou, D. Mechali, J. P. Moatti, J. Moreau, M. Negre, Y. Obadia, I. Poizot-Martin, C. Pradier, M. Preau, D. Rey, C. Rouzioux, A. Sobel, B. Spire, F. Tremolieres, V. Villes, E. Vincent and D. Vlahov. We especially thank all physicians and nurses who were involved in the cohort and all patients living with HIV who took part in this study.

Declarations of interest

None.

References

1. *Retour d'Informations Clinico-Epidémiologiques*. Paris: Inserm U720; 2007, p. 20. Available at: http://www.ccde.fr/_fold/fl-1188986681-353.pdf (accessed 15 December 2007).
2. Vlahov D., Galai N., Safaeian M., Galea S., Kirk G. D., Lucas G. M. *et al.* Effectiveness of highly active antiretroviral therapy among injection drug users with late-stage human immunodeficiency virus infection. *Am J Epidemiol* 2005; **161**: 999–1012.
3. Cohen M. H., French A. L., Benning L., Kovacs A., Anastos K., Young M. *et al.* Causes of death among women with human immunodeficiency virus infection in the era of combination antiretroviral therapy. *Am J Med* 2002; **113**: 91–8.
4. Crum N. F., Riffenburgh R. H., Wegner S., Agan B. K., Tasker S. A., Spooner K. M. *et al.* Comparisons of causes of death and mortality rates among HIV-infected persons: analysis of the pre-, early, and late HAART (highly active antiretroviral therapy) eras. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; **41**: 194–200.
5. Emmanuelli J., Desenclos J. C. Harm reduction interventions, behaviours and associated health outcomes in France, 1996–2003. *Addiction* 2005; **100**: 1690–700.
6. Jauffret-Roustide M., Emmanuelli J., Desenclos J. C. Limited impact of the harm-reduction policy on HCV among drug-users. The ANRS–Coquelicot survey example. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2006; **1**: 1S53–9.
7. Metzger D. S., Woody G. E., McLellan A. T., O'Brien C. P., Druley P., Navaline H. *et al.* Human immunodeficiency virus seroconversion among intravenous drug users in- and out-of-treatment: an 18-month prospective follow-up. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; **6**: 1049–56.
8. Gossop M., Marsden J., Stewart D., Kidd T. Reduction or cessation of injecting risk behaviours? Treatment outcomes at 1-year follow-up. *Addict Behav* 2003; **28**: 785–93.
9. Lloyd-Smith E., Brodkin E., Wood E., Kerr T., Tyndall M. W., Montaner J. S. *et al.* Impact of HAART and injection drug use on life expectancy of two HIV-positive cohorts in British Columbia. *Aids* 2006; **20**: 445–50.
10. Wood E., Hogg R. S., Kerr T., Palepu A., Zhang R., Montaner J. S. Impact of accessing methadone on the time to initiating HIV treatment among antiretroviral-naive HIV-infected injection drug users. *Aids* 2005; **19**: 837–9.
11. Carrieri M. P., Moatti J. P., Vlahov D., Obadia Y., Reynaud-Maurupt C., Chesney M. Access to antiretroviral treatment among French HIV infected injection drug users: the influence of continued drug use. MANIF 2000 Study Group. *J Epidemiol Commun Health* 1999; **53**: 4–8.
12. Van Beek I. Case study: accessible primary health care—a foundation to improve health outcomes for people who inject drugs. *Int J Drug Policy* 2007; **18**: 329–32.
13. Carrieri M. P., Spire B. 'Forced treatment interruptions' and risk of HIV resistance in countries adopting law enforcement against marginalized populations. *Aids* 2007; **21**: 1062–3.
14. Bouhnik A. D., Preau M., Vincent E., Carrieri M. P., Gallais H., Lepeu G. *et al.* Depression and clinical progression in HIV-infected drug users treated with highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2005; **10**: 53–61.
15. Chesney M. A., Ickovics J. R., Chambers D. B., Gifford A. L., Neidig J., Zwickl B. *et al.* Self-reported adherence to antiretroviral medications among participants in HIV clinical trials: the AACTG adherence instruments. Patient Care Committee & Adherence Working Group of the Outcomes Committee of the Adult AIDS Clin Trials Group (AACTG). *AIDS Care* 2000; **12**: 255–66.
16. Carrieri M. P., Villes V., Raffi F., Protopopescu C., Preau M., Salmon D. *et al.* Self-reported side-effects of anti-retroviral treatment among IDUs: a 7-year longitudinal study (APROCO-COPILOTE COHORT ANRS CO-8). *Int J Drug Policy* 2007; **18**: 288–95.
17. Ammassari A., Murri R., Pezzotti P., Trotta M. P., Ravasio L., De Longis P. *et al.* Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; **28**: 445–9.
18. Spire B., Lucas G. M., Carrieri M. P. Adherence to HIV treatment among IDUs and the role of opioid substitution treatment (OST). *Int J Drug Policy* 2007; **18**: 262–70.
19. Bouhnik A. D., Chesney M., Carrieri P., Gallais H., Moreau J., Moatti J. P. *et al.* Nonadherence among HIV-infected injecting drug users: the impact of social instability. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; **31**: S149–53.
20. Lucas G. M., Griswold M., Gebo K. A., Keruly J., Chaisson R. E., Moore R. D. Illicit drug use and HIV-1 disease progression: a longitudinal study in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Epidemiol* 2006; **163**: 412–20.
21. Lucas G. M., Mullen B. A., Weidle P. J., Hader S., McCaul M. E., Moore R. D. Directly administered antiretroviral therapy in methadone clinics is associated with improved HIV treatment outcomes, compared with outcomes among

© 2008 The Authors. Journal compilation © 2008 Society for the Study of Addiction

concurrent comparison groups. *Clin Infect Dis* 2006; **42**: 1628–35.
22. Tyndall M. W., McNally M., Lai C., Zhang R., Wood E., Kerr T. *et al.* Directly observed therapy programmes for antiretroviral treatment amongst injection drug users in Vancouver: access, adherence and outcomes. *Int J Drug Policy* 2007; **18**: 281–7.
23. Vignau J., Duhamel A., Catteau J., Legal G., Pho A. H., Grailles I. *et al.* Practice-based buprenorphine maintenance treatment (BMT): how do French healthcare providers manage the opiate-addicted patients? *J Subst Abuse Treat* 2001; **21**: 135–44.
24. Carrieri M. P., Rey D., Loundou A., Lepeu G., Sobel A., Obadia Y. Evaluation of buprenorphine maintenance treatment in a French cohort of HIV-infected injecting drug users. *Drug Alcohol Depend* 2003; **72**: 13–21.
25. Bissell D., Paton A., Ritson B. ABC of alcohol. Help: referral. *BMJ (Clin Res Ed)* 1982; **284**: 495–7.
26. Messiah A., Loundou A. D., Maslin V., Lacarelle B., Moatti J. P. Physician recognition of active drug use in HIV-infected patients is lower than validity of patient's self-reported drug use. *J Pain Symptom Manage* 2001; **21**: 103–12.
27. Duran S., Peytavin G., Carrieri M. P., Raffi F., Ecobichon J. L., Pereira E. *et al.* The detection of non-adherence by self-administered questionnaires can be optimized by protease inhibitor plasma concentration determination. *Aids* 2003; **17**: 1096–9.
28. Duran S., Saves M., Spire B., Cailleton V., Sobel A., Carrieri M. P. *et al.* Failure to maintain long-term adherence to highly active antiretroviral therapy: the role of lipodystrophy. *Aids* 2001; **15**: 2441–4.
29. Duran S., Solas C., Spire B., Carrieri M. P., Fuzibet J. G., Costagliola D. *et al.* 'Do HIV-infected injecting drug users over-report adherence to highly active antiretroviral therapy?'. A comparison between patients' self-reports and serum protease inhibitor concentrations in the French Manif 2000 cohort study. *Aids* 2001; **15**: 1075–7.
30. Fuhrer R., Rouillon F., Lellouch J. Diagnostic reliability among French psychiatrists using DSM-III criteria. *Acta Psychiatr Scand* 1986; **73**: 12–6.
31. Radloff L. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Applled Psychological Measurement* 1977; **1**: 385–401.
32. Justice A. C., Holmes W., Gifford A. L., Rabeneck L., Zackin R., Sinclair G. *et al.* Development and validation of a self-completed HIV symptom index. *J Clin Epidemiol* 2001; **54**: S77–90.
33. Zeger S. L., Liang K. Y. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics* 1986; **42**: 121–30.
34. Roux P., Villes V., Blanche J., Bry D., Spire B., Feroni I. *et al.* Buprenorphine in primary care: risk factors for treatment injection and implications for clinical management. *Drug Alcohol Depend* 2008; **97**: 105–13.
35. Bell J., Burrell T., Indig D., Gilmour S. Cycling in and out of treatment; participation in methadone treatment in NSW, 1990–2002. *Drug Alcohol Depend* 2006; **81**: 55–61.
36. Loughlin A., Metsch L., Gardner L., Anderson-Mahoney P., Barrigan M., Strathdee S. Provider barriers to prescribing HAART to medically-eligible HIV-infected drug users. *AIDS Care* 2004; **16**: 485–500.
37. Ding L., Landon B. E., Wilson I. B., Wong M. D., Shapiro M. F., Cleary P.D. *et al.* Predictors and consequences of negative physician attitudes toward HIV-infected injection drug users. *Arch Intern Med* 2005; **165**: 618–23.
38. Van Asten L. C., Boufassa F., Schiffer V., Brettle R. P., Robertson J. R., Hernandez Aguado I. *et al.* Limited effect of highly active antiretroviral therapy among HIV-positive injecting drug users on the population level. *Eur J Public Health* 2003; **13**: 347–9.
39. Touloumi G., Pantazis N., Antoniou A., Stirnadel H. A., Walker S. A., Porter K. Highly active antiretroviral therapy interruption: predictors and virological and immunologic consequences. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; **42**: 554–61.
40. Moatti J. P., Carrieri M. P., Spire B., Gastaut J. A., Cassuto J. P., Moreau J. *et al.* Adherence to HAART in French HIV-infected injecting drug users: the contribution of buprenorphine drug maintenance treatment. The Manif 2000 study group. *Aids* 2000; **14**: 151–5.
41. Lucas G. M., Cheever L. W., Chaisson R. E., Moore R. D. Detrimental effects of continued illicit drug use on the treatment of HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; **27**: 251–9.
42. Carrieri M. P., Amass L., Lucas G. M., Vlahov D., Wodak A., Woody G. E. Buprenorphine use: the international experience. *Clin Infect Dis* 2006; **43**: S197–215.
43. Kim T. W., Palepu A., Cheng D. M., Libman H., Saitz R., Samet J. H. Factors associated with discontinuation of antiretroviral therapy in HIV-infected patients with alcohol problems. *AIDS Care* 2007; **19**: 1039–47.
44. Palepu A., Horton N. J., Tibbetts N., Meli S., Samet J. H. Uptake and adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected people with alcohol and other substance use problems: the impact of substance abuse treatment. *Addiction* 2004; **99**: 361–8.
45. Starace F., Ammassari A., Trotta M. P., Murri R., De Longis P., Izzo C. *et al.* Depression is a risk factor for suboptimal adherence to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; **31**: S136–9.
46. McLellan A. T., McKay J. R., Forman R., Cacciola J., Kemp J. Reconsidering the evaluation of addiction treatment: from retrospective follow-up to concurrent recovery monitoring. *Addiction* 2005; **100**: 447–58.
47. Bouhnik A. D., Carrieri M. P., Rey D., Spire B., Gastaut J. A., Gallais H. *et al.* Drug injection cessation among HIV-infected injecting drug users. *Addict Behav* 2004; **29**: 1189–97.
48. Grignon M., Perronnin M., Lavis J. N. Does free complementary health insurance help the poor to access health care? Evidence from France. *Health Econ* 2007; **17**: 203–19.
49. Darke S. Self-report among injecting drug users: a review. *Drug Alcohol Depend* 1998; **51**: 253–63; discussion 267–8.
50. Nieuwkerk P. T., Oort F. J. Self-reported adherence to antiretroviral therapy for HIV-1 infection and virologic treatment response: a meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; **38**: 445–8.

© 2008 The Authors. Journal compilation © 2008 Society for the Study of Addiction

ARTICLE 3

« La rétention en traitement de substitution aux opiacés: un déterminant majeur du succès virologique à long terme chez les usagers de drogue infectés par le VIH et traités par ARV »

Publié dans

Clinical Infectious Diseases

Roux, P., M. P. Carrieri, et al. (2009). "Retention in Opioid Substitution Treatment: A Major Predictor of Long-Term Virological Success for HIV-Infected Injection Drug Users Receiving Antiretroviral Treatment." Clin Infect Dis 49(9): 1433-40.

Retention in Opioid Substitution Treatment: A Major Predictor of Long-Term Virological Success for HIV-Infected Injection Drug Users Receiving Antiretroviral Treatment

Perrine Roux,[1,2,3] M. Patrizia Carrieri,[1,2,3] Julien Cohen,[1,2,3] Isabelle Ravaux,[4] Isabelle Poizot-Martin,[5] Pierre Dellamonica,[6] and Bruno Spire[1,2,3]

[1]Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U912 (SE4S), [2]Université Aix Marseille, IRD, UMR-S912, [3]Observatoire Régional de la Santé Provence Alpes Côte d'Azur, [4] Hôpital La Conception, Service des Maladies Infectieuses, and [5]Hôpital Sainte-Marguerite, Unité CISIH Sud Hématologie VIH, Marseille, and [6]Hôpital de l'Archet, Service des Maladies Infectieuses, Nice, France

Background. The positive impact of opioid substitution treatment (OST) on opioid-dependent individuals with human immunodeficiency virus (HIV) infection is well documented, especially with regard to adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART). We used the data from a 5-year longitudinal study of the MANIF 2000 cohort of individuals infected with HIV (as a result of injection drug use) and receiving HAART to investigate the predictors of long-term virological success.

Design. Data were collected every 6 months from outpatient hospital services delivering HIV care in France. We selected all patients who were receiving HAART for at least 6 months (baseline visit) and who had indications for OST (ie, still dependent on opioids). We selected a total of 113 patients, accounting for a total of 562 visits for all the analyses.

Methods. Long-term virological success was defined as an undetectable viral load after at least 6 months on HAART. Retention in OST was defined as the time interval between the last initiation or reinitiation of OST during HAART follow-up and any given visit on OST. A mixed logistic model was used to identify predictors of long-term virological success.

Results. At baseline, 53 patients were receiving buprenorphine, 28 patients were receiving methadone, and 32 patients were not on OST. The median duration of OST was 25 months (range, 3–42 months). In the multivariate analysis, after adjustment for significant predictors of long-term virological success such as adherence to HAART and early virological response, retention in OST was associated with long-term virological success (odds ratio, 1.20 per 6-month increase; 95% confidence interval, 1.09–1.32).

Conclusions. Our study presents important evidence of the positive impact of retention in OST on HIV outcomes. Increasing access to OST based on a comprehensive model of care for HIV-infected patients who have indications for OST may foster adherence and ensure long-term response to HAART.

Since the emergence and spread of human immunodeficiency virus (HIV) infection, injection drug users (IDUs) have been considered a difficult-to-treat population because of their lifestyle instability. As a consequence, they may not have benefited from highly active antiretroviral therapy (HAART) to the same extent as other HIV transmission categories [1]. This is primarily due to physicians' perceptions of ongoing drug users as a population unable to maintain adherence to HAART [2], and consequently physicians may be more prone to denying or delaying HAART until patients' stabilize their lifestyles [1]. However, IDUs who receive and adhere to HAART have HIV outcomes comparable to those of non-IDUs [3]. Moreover, because treatment with methadone or buprenorphine can help stabilize patients and improve social rehabilitation [4], these opioids were included in the World Health Organiza-

Received 30 March 2009; accepted 13 June 2009; electronically published 6 October 2009.

Reprints or correspondence: Dr. Perrine Roux, Observatoire Régional de la Santé Provence Alpes Côte d'Azur, Institut National de la Santé Etude et de la Recherche Médicale, U912, 23 rue Stanislas Torrents, 13006 Marseille, France (perrine.roux@inserm.fr).

Clinical Infectious Diseases 2009; 49:1433–40
© 2009 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.
1058-4838/2009/4909-0023$15.00
DOI: 10.1086/630209

tion's 14 edition of the model list of essential medicines [5]. This decision was based on several results that consistently showed that providing adequate care to drug-dependent HIV-infected IDUs can improve adherence to HIV treatment [6, 7]. In those studies, adherence was used as a proxy of virological response to HAART, because its efficacy relies on a high level of adherence [3, 8]. In reality, HIV-infected opioid-dependent individuals receiving opioid substitution treatment (OST) in a comprehensive model of care are more likely to start HAART sooner [9], thereby avoiding the usual long delays in access to antiretroviral drugs that may be responsible for the difference in HIV progression observed between IDUs and non-IDUs.

Additionally, in our study, it is possible that the patients receiving HAART whose conditions stabilized during OST were also less likely to have their HAART interrupted and that the duration of OST may have captured an additional dimension of adherence to HAART, which was in turn related to routine patient behaviors. The present study greatly extends the findings of Duran et al [10], reporting a more complete analysis of the contribution of OST and important covariates to virological success. To date, no study has reported whether and to what extent stabilization during OST can contribute to long-term virological suppression for patients receiving HAART. The MANIF 2000 cohort study provided us with the opportunity to investigate whether retention in OST for HIV-infected IDUs is associated with long-term virological success, independent of HAART adherence, early virological response, or other known predictors.

METHODS

In 1995–1996, the French MANIF 2000 cohort enrolled 467 patients infected with HIV as a result of injection drug use. Inclusion criteria for enrollment in the cohort were that patients had to be at clinical stage A or B and have a $CD4^+$ cell count of >300 cells/mm^3 at their last visit prior to enrollment. This cohort was designed to focus on the sociobehavioral characteristics of HIV-positive IDUs, with particular emphasis on their access and adherence to antiretroviral treatment.

Study group. First, we selected all the MANIF 2000 patients who started HAART at least 6 months ago (baseline visit) and collected data on all their follow-up visits while they were still receiving HAART. Patients who were no longer dependent on opioids (ie, abstinent from heroin, morphine, buprenorphine, or methadone during the entire period of the follow-up) were excluded from the analysis. In this way, we included all patients who could potentially have indications for OST (ie, still dependent on opioids). Second, for the selected study group, at any given follow-up visit, patients could be defined as receiving OST (methadone or buprenorphine), as being a candidate for OST, or as having their OST discontinued or interrupted. In the end, 113 individuals were selected, accounting for a total of 562 visits for all the analyses.

Data collection. Data collection was scheduled every 6 months. Face-to-face interviews were conducted to gather psychosocial information about patients' personal experiences with HIV infection and care. A self-administered questionnaire was used to collect sociodemographic data (eg, details about prison history, drug and alcohol use, and related behaviors) and data on patients' access to OST (methadone or buprenorphine) during the past 6 months. Patients' self-reported answers concerning heroin and morphine use were validated at enrollment by the detection of morphine in urine samples [11]. Information about adherence to HAART was obtained from the self-administered questionnaires and the face-to-face interviews, in accordance with the methods of the Adult AIDS Clinical Trial Group [12]. At any given visit, patients were considered "adherent" if they reported in the interview that they had taken 100% of the total dose of prescribed drugs during the previous month. This approach has been previously validated using protease inhibitor concentrations [10] and has been thoroughly described elsewhere in a previous publication [13]. For our analysis, we used a question about HAART interruption in the month prior to the visit to build a 3-category adherence indicator: high adherence (100% adherence to HAART), missed doses (<100% adherence to HAART without interruption), and treatment interruption (having reported HAART interruption during the previous month).

Depression was measured using the French version of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale [14], which has a score that ranges from 0 to 60. The score was then dichotomized using 17 and 23 as cutoff points for men and women, respectively, and any score higher than those respective cutoff points was an indication of depressive symptoms [15].

Clinical and laboratory data (such as viral load and $CD4^+$ cell count) came from the physician or from the patient's medical records and were collected every 6 months. Patients were considered to have achieved virological success if they had an undetectable viral load, which was defined as an HIV-1 RNA level below the lower limit of detection of the assay. Data on HIV clinical stage were recovered from medical records. Long-term virological success was defined as achieving an undetectable viral load after at least 6 months of HAART. The second visit to the physician by the patient receiving HAART was defined in our study as the baseline visit. An early virological response was defined as the achievement of an undetectable viral load during the first 6 months of HAART.

We tested 4 variables concerning exposure to OST: retention in OST, type of OST, interruption of OST, and the global duration of OST during HAART follow-up. All this information was evaluated using both patients' and physicians' answers to the questionnaires. Although negligible differences were ob-

Table 1. Baseline Characteristics of Injection Drug Users (IDUs) with Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection (MANIF 2000 Cohort)

Characteristic	IDUs (n = 113)
Age, years	36 (32–39)
No. of years since first injection	17 (13–20)
No. of years since HIV diagnosis	9 (11–13)
Sex	
Male	83 (73.5)
Female	30 (26.5)
Have children	41 (36.3)
Have secondary school certificate	17 (15)
Employed	30 (26.5)
Heroin use[a]	30 (26.5)
Cocaine use[a]	26 (23.0)
Daily cannabis use[a]	47 (41.6)
Drug injection[a]	34 (30.1)
Depressive symptoms	68 (60.2)
Opioid substitution treatment	
No treatment	32 (28.3)
Methadone	28 (24.8)
Buprenorphine	53 (46.9)
HIV clinical stage	
A	39 (34.5)
B	67 (59.3)
C	7 (6.2)
$CD4^+$ cell count <500 cells/mm^3	70 (61.9)
Undetectable viral load	42 (37.2)
Antiretroviral naive	42 (37.2)
100% adherence to HAART	59 (52.2)

NOTE. Data are median values (interquartile range) or no. (%) of patients. HAART, highly active antiretroviral therapy.

[a] During the previous 6 months.

served between physicians' and patients' self-reports about OST, in case of disagreement, we considered patients' self-reports to be more reliable. If a patient was still on OST at any given visit, retention in OST was defined as the time interval between the last initiation or reinitiation of OST during HAART follow-up and that visit. Any interruption of OST during HAART follow-up reset the clock computing retention in OST back to zero. To study the difference between receiving methadone or buprenorphine, we tested the variable "type of OST," which was defined as reporting receiving methadone or buprenorphine at given any visit.

The variable "interruption of OST" was tested by computing the number of OST interruptions. A global indicator, entitled "global OST duration" whether interrupted or not, was also computed by cumulating the months spent on OST during the whole HAART follow-up period.

Statistical analyses. A mixed logistic regression was used to identify predictors of long-term virological success for patients receiving HAART who had indications for OST or who were receiving OST. We focused on the measures of viral load (detectable or undetectable) during the maintenance phase (ie, after at least 6 months of HAART), modeling data on virological success for the longitudinal study and thereby assessing the impact of fixed and time-varying variables on this outcome [16]. The patient was considered as a "unit" characterized by multiple observations over time. In this way, a random effect was added to the intercept to take into account the intraindividual correlation of measures in the mixed model analysis. All factors potentially associated with the outcome were tested as fixed effects in univariate mixed logistic regression models. Variables that reached a significance level of $P \leqslant .25$ in the univariate analyses were considered eligible for inclusion in the multivariate model. A backward elimination approach based on mixed logistic regression was used to identify the best set of predictors of outcome and to estimate adjusted odds ratios (ORs) and their 95% confidence intervals (CIs). Variables were considered to be significantly associated with virological success on the basis of the log-likelihood ratio test ($P \leqslant .05$). All the analyses were performed using Stata, version 10.0 (StataCorp).

To verify whether retention in OST captured moderate adherence behaviors known to be associated with long-term virological success [17], we performed a sensitivity analysis to see whether changing the cutoff for adherence would lower the association between retention in OST and long-term virological success.

RESULTS

Of the 113 patients, 30 (26.5%) were women, and 83 (73.5%) were male. The median age was 36 years (interquartile range [IQR], 32–39 years) at their first available visit during follow-up (Table 1). At baseline, 53 (46.9%) patients were receiving buprenorphine, 28 (24.8%) were receiving methadone, and 32 (28.3%) were not receiving OST. Nearly half of the patients (ie, 59 patients [52.2%]) reported 100% adherence to HAART at the baseline visit (42% of IDUs and 57% of non-IDUs reported 100% adherence). At baseline, 42 patients (37.2%) had an undetectable viral load (29% of IDUs and 40% of non-IDUs had an undetectable viral load). The median duration of retention in OST was 25 months (IQR, 3–42 months). During the whole study follow-up period, 6 patients switched from buprenorphine to methadone, and 2 patients switched from methadone to buprenorphine. Twenty patients experienced an OST interruption, and 4 patients experience an interruption OST twice during follow-up. Thirty-four (30.1%) patients reported, at least once during follow-up, to have injected drugs during the previous 6 months. Of the 113 patients, 79 (70.0%) achieved virological success at least once during HAART follow-up, accounting for 214 (38.1%) of the 562 visits.

Table 2. Factors Associated with Long-Term Virological Success among Injection Drug Users (IDUs) Infected with Human Immunodeficiency Virus (HIV) Who Were Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) and Had Indications for Opioid Substitution Treatment (OST)

Factor	No. (%) of visits (n = 562)	Median value (IQR)	No. of IDUs (n = 113)	OR (95% CI)	P
Type of OST					
No treatment (ref)	98 (17.4)	…	36	1	
Buprenorphine	300 (53.4)	…	80	1.75 (0.80–3.85)	.16
Methadone	164 (29.2)	…	41	3.66 (1.39–9.61)	.01
Female sex	135 (24.0)	…	30	0.83 (0.30–2.29)	.72
Age[a]	…	37 (34–41)		1.09 (1.00–1.17)	.04
Born outside France	53 (9.4)	…	11	0.44 (0.10–1.97)	.28
Employment	144 (25.8)	…	41	1.30 (0.62–2.73)	.49
Drug injection	150 (26.7)	…	55	0.68 (0.36–1.29)	.24
Alcohol abuse[b]	54 (9.6)	…	19	0.58 (0.19–1.75)	.33
Binge drinking	74 (13.2)	…	31	0.47 (0.19–1.15)	.10
Cocaine use	107 (19.0)	…	42	0.46 (0.22–0.97)	.04
Heroin use	90 (16.0)	…	41	1.40 (0.65–3.02)	.39
Daily cannabis use	237 (42.3)	…	68	1.13 (0.63–2.02)	.69
Depressive symptoms[c]	346 (61.6)	…	89	0.89 (0.50–1.59)	.71
Retention in OST[d]	…	25 (3–42)		1.17 (1.06–1.29)	<.001
No. of years since first drug injection[a]	…	17 (14–21)		1.49 (0.69–3.23)	.31
No. of years since HIV diagnosis[a]	…	13 (11–14)		4.47 (1.24–16.1)	.02
No. of months since HAART initiation[d]	…	24 (12–36)		1.14 (1.04–1.26)	.004
Early virological response	172 (31.5)	…	38	4.51 (1.82–12.8)	.002
HAART naive profile	200 (35.6)	…	42	1.81 (0.72–4.52)	.12
Adherence to HAART					
High adherence (ref)	271 (48.4)	…	89	1	
Missed doses	261 (46.6)	…	81	0.53 (0.31–0.91)	.02
At least 1 interruption	28 (5.0)	…	24	0.18 (0.05–0.62)	.006

NOTE. All factors potentially associated with the outcome were tested as fixed effects in univariate mixed logistic regression models. CI, confidence interval; IQR, interquartile range; OR, odds ratio.

[a] Per 10-year increase.

[b] Defined as alcohol consumption of >150 units per month for men and of >100 units per month for women.

[c] Depression was measured using the French version of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale [14], which has a score that ranges from 0 to 60. The score was then dichotomized using 17 and 23 as cutoff points for men and women, respectively, and any score higher than those respective cutoff points was an indication of depressive symptoms [15].

[d] Per 6-month increase.

The results of the univariate analysis are presented in Table 2. Patients who received buprenorphine or methadone while on HAART were more likely to achieve virological suppression during follow-up visits, compared with the patients who did not receive OST. It is interesting to note that those patients who received buprenorphine or methadone while on HAART had an ~2-fold or ~4-fold increased likelihood of virological success, respectively, when compared with patients who did not receive OST. Moreover, patients who reported alcohol binge drinking and cocaine use were less likely to achieve long-term virological success. Longer duration of retention in OST since HIV diagnosis or HAART initiation and no previous exposure to antiretroviral drugs before HAART initiation were both associated with long-term virological success in the univariate analysis.

In model 1 of the multivariate analysis (Table 3), adherence to HAART and early virological response were among the known predictors of long-term virological success. More precisely, patients who reported an interruption in HAART (OR, 0.21; 95% CI, 0.06–0.71) and patients with missed doses (without treatment interruption) during the previous month (OR, 0.57; 95% CI, 0.32–1.00) were less likely to have achieved virological success. More interestingly, the longer the duration of retention in OST, the higher the likelihood of achieving long-term virological success (OR, 1.20 per 6-month increase; 95% CI, 1.08–1.32), independent of adherence to HAART. The relationship between retention in OST and nonadherence was tested, but it did not reach statistical significance (P = .08).

The sensitivity analysis, performed using 80% as a cutoff point for the adherence indicator, confirmed the same pattern

Table 3. Predictive Factors Associated with Long-Term Virological Success among Injection Drug Users (IDUs) Infected with Human Immunodeficiency Virus (HIV) Who Were Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) and Had Indications for Opioid Substitution Treatment (OST)

	Multivariate analysis[a]					
	Model 1		Model 2		Model 3	
Factor	aOR (95% CI)	*P*	aOR (95% CI)	*P*	aOR (95% CI)	*P*
Retention in OST[b]	1.20 (1.08–1.32)	<.001	…	…	…	…
Type of OST						
No treatment (ref)	…	…	1		…	…
Buprenorphine	…	…	1.81 (0.82–4.00)	.14	…	…
Methadone	…	…	3.91 (1.48–10.33)	.006	…	…
Retention in OST						
Buprenorphine[b]	…	…	…	…	1.14 (1.02–1.28)	.03
Methadone[b]	…	…	…	…	1.28 (1.13–1.45)	<.001
Early virological response	4.97 (1.82–13.59)	.002	4.33 (1.70–11.04)	.002	5.20 (1.91–14.16)	.001
Adherence to HAART						
High adherence (ref)	1		1		1	
Missed doses	0.57 (0.33–1.00)	.05	0.56 (0.32–0.96)	.04	0.55 (0.31–0.96)	.03
At least 1 interruption	0.21 (0.06–0.72)	.01	0.23 (0.07–0.78)	.02	0.21 (0.06–0.72)	.01

[a] In our multivariate analyses, we used 3 different logistic mixed models, for the MANIF 2000 cohort. aOR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval.
[b] Per 6-month increase.

of correlates with identical OR estimates, with the exception of adherence, which did not remain significantly associated with the outcome. To study the impact of the type of OST on the outcome, we replaced retention in OST with treatment with methadone or buprenorphine (model 2 in Table 3). Patients who were treated with methadone were more likely than patients who were treated with buprenorphine to achieve an undetectable viral load during the maintenance phase of HAART ($P = .006$ vs $P = .14$). Retention in buprenorphine treatment and retention in methadone treatment were significantly associated with outcome when included in model 3 (Table 3). It is important to note that there was a statistically significant difference ($P = .02$) between retention in buprenorphine (median duration, 35 months [IQR, 14–52 months]) and retention in methadone (median duration, 44 months [IQR, 30–59 months]). Interruption of OST as a time-varying variable was not associated with outcome (OR, 1.4; 95% CI, 0.7–2.8), whereas global duration of OST (OR, 1.17 per 6-month increase; 95% CI, 1.06–1.29) was significantly associated long-term virological success.

DISCUSSION

Our study presents important evidence of the positive impact of retention in OST on HIV outcomes; for HIV-infected IDUs who received both HAART and OST, the longer the duration of retention in OST, the higher the likelihood of long-term virological success. This result remains valid even after adjustment for known correlates of virological success among patients who received HAART, such as self-reported adherence [17] and early virological response to HAART [18]. To our knowledge, this is the first study to demonstrate such a positive impact of retention in OST on long-term virological success among HIV-infected patients on HAART. Several hypotheses could be developed to explain the impact of retention in OST on HIV viral load as revealed in our study.

First, it is possible that retention also captured a component of adherence to HAART that remained undetected by our indicator of adherence. Consequently, we verified whether a shorter duration of retention in OST could be a proxy of HAART interruption. The results confirmed that retention in OST remains a major predictor of virological success, independently of missed doses and HAART interruptions. The benefit of separating the category of missed doses from the category of treatment interruption in evaluating adherence to HAART was confirmed by the very high risk of virological failure observed among patients who experienced an interruption in HAART, something which has already been shown in previous research [19]. In addition, we verified whether the chosen cutoff point (100%) for adherence was too strict and whether a lower cutoff point (ie, one that included patients moderately and fully adherent to HAART) could have predicted an undetectable viral load more accurately. However, examining this issue using a sensitivity analysis based on an 80% cutoff point for adherence did not modify the association between retention in OST and long-term virological

success. Furthermore, the results show that retention in OST is only weakly associated with nonadherence.

Second, retention in OST may be a proxy for longer delays before initiation of HAART. When HAART first started to become available, physicians tended to delay access to HAART for active IDUs because of presumed suboptimal adherence [1], whereas recent results show that early initiation of HAART may counterbalance the "costs" of nonadherence [20]. One of the reasons for delayed access was that, in accordance with past guidelines, IDUs were more likely to receive HAART only if their opioid dependence was stabilized by OST [21]. Because variations in viral load during HAART strongly depends on delayed access [22] and long-term adherence to HAART, it is possible that the duration of OST may not only be a rough proxy for shorter delays in accessing HAART but also for improved comprehensive care, including care for psychiatric comorbidities and general health [23].

Another hypothesis that may explain our main result is the possibility that a shorter duration of retention characterizes individuals who cycle in and out of OST [24] and who, as a result, remain more exposed to injection drugs [25]; this type of behavior has already been found to be a predictor of virological failure [26]. Patients exhibiting such behavior remain increasingly more exposed to bacterial infection and reinfection by hepatitis C virus [27]. All these coinfections might explain the increase in HIV viremia [28, 29]. Our results are consistent with those of a different study that investigated the substantial reductions in high-risk behaviors found after 1 year of OST follow-up in terms of injection drug use, the sharing syringes and needles, and inconsistent condom use [30]. However, our hypothesis that the onset of other infections may have an impact on HIV viral load needs to be verified by clinical studies on the mechanism(s) of pathogenesis [31].

Although both retention in methadone treatment and retention in buprenorphine treatment were significantly associated with virological success, when neglecting the duration of "exposure" to OST, only patients who received methadone experienced a significant positive impact on virological response. This difference may be attributable to 3 factors. First, this variable may be a proxy for retention, because it is known that patients on methadone are more likely to be retained in treatment than are patients on buprenorphine [32], consistent with the results from our study. This is probably due to the fact that access to methadone in France is characterized by initial screening for patient motivation, that is to say his or her motivation to participate fully in a follow-up treatment program requiring frequent scheduled visits. Second, the difference may be due to the model of care. Buprenorphine is mainly prescribed in primary care, whereas methadone can only be initiated in a medical center for drug dependence where patients receive comprehensive general care and care for psychiatric comorbidities. In effect, the rapid scaling up of buprenorphine in primary care facilities in France has resulted in many physicians receiving inadequate training for the management of drug-dependent patients. Moreover, many physicians practice alone, far from organized networks that deliver care for opioid-dependent individuals [33]. It has already been shown that buprenorphine injection occurs more frequently among patients who are treated in primary care than among patients who are treated in drug treatment centers [34]. Finally, the differences between methadone and buprenorphine treatment should be regarded with caution, because of our study's nonrandom assignment to OST.

Even though OST in primary care presents some weaknesses, it has been shown that office-based management of opioid dependence can be feasible and effective [35]. A previous experiment, which consisted of creating a network that connected HIV specialists, psychiatrists, and hospital-based and primary care teams, showed improved health outcomes for HIV-infected patients who were followed up by general practitioners [36]. Improved communication between primary care physicians and addiction specialists could help primary care physicians become more engaged in drug dependence care and could provide them with appropriate training for the prescription of OST [37].

Despite some limitations related to the reliability of self-reports, which are often subject to social desirability bias [38], the sensitivity analysis shows that a 100% cutoff point for self-reported adherence optimizes the relationship between adherence and stable virological response to HAART, because it probably yields improved detection of patients who truly adhere to HAART while minimizing social desirability bias. Furthermore, the study population may be considered representative of the general HIV-infected IDU population in France, because the French health insurance system provides even marginalized populations, including individuals with HIV infection and/or drug dependence, with free access to care [39].

Our results underline the importance of providing HIV-infected drug users with an appropriate model of comprehensive care, aimed at optimizing retention in OST and HAART. More particularly, this issue highlights the need to provide adequate training of primary care physicians who are likely to consult HIV-infected drug users. Above all, physicians providing HIV care should remain connected with multidisciplinary networks to adequately manage comorbidities and psychosocial problems. While waiting for these conditions to come about in many countries, expanded access to OST remains the sole option for assuring improved HIV prevention and sustained response to HIV care.

Acknowledgments

We thank all members of the MANIF 2000 cohort study group: C. Boirot, A. D. Bouhnik, M. P. Carrieri, J. P. Cassuto, M. Chesney, J. Cohen, P. Dellamonica, P. Dujardin, H. Gallais, J. A. Gastaut, G. Lepeu, C. Mari-

moutou, D. Mechali, J. P. Moatti, J. Moreau, M. Negre, Y. Obadia, I. Poizot-Martin, C. Pradier, M. Preau, D. Rey, P. Roux, C. Rouzioux, A. Sobel, B. Spire, F. Tremolieres, V. Villes, E. Vincent, and D. Vlahov. We especially thank all physicians and nurses who were involved in the cohort and all patients with HIV who took part in this study. We also thank Jude Sweeney for the revising and editing of the English version of our manuscript.

Financial support. French National Agency for AIDS Research (ANRS, France), the charity organization ECS-SIDACTION (France), and the Departmental Council (Bouches-du-Rhône, France).

Potential conflicts of interest. All authors: no conflicts.

References

1. Carrieri MP, Moatti JP, Vlahov D, Obadia Y, Reynaud-Maurupt C, Chesney M. Access to antiretroviral treatment among French HIV-infected injection drug users: the influence of continued drug use. MANIF 2000 Study Group. J Epidemiol Community Health **1999**; 53: 4–8.
2. Carrieri MP, Chesney MA, Spire B, et al. Failure to maintain adherence to HAART in a cohort of French HIV-positive injecting drug users. Int J Behav Med **2003**; 10:1–14.
3. Wood E, Montaner JS, Yip B, et al. Adherence and plasma HIV RNA responses to highly active antiretroviral therapy among HIV-1–infected injection drug users. CMAJ **2003**; 169:656–61.
4. Lawrinson P, Ali R, Buavirat A, et al. Key findings from the WHO collaborative study on substitution therapy for opioid dependence and HIV/AIDS. Addiction **2008**; 103:1484–92.
5. Essential Medicines. WHO Model List. 14th ed. (revised March **2005**). Available at: http://archives.who.int/eml/expcom/expcom15/others/a87017_eng.pdf. Accessed 11 September 2009.
6. Spire B, Lucas GM, Carrieri MP. Adherence to HIV treatment among IDUs and the role of opioid substitution treatment (OST). Int J Drug Policy **2007**; 18:262–70.
7. Moatti JP, Carrieri MP, Spire B, Gastaut JA, Cassuto JP, Moreau J; Manif 2000 study group. Adherence to HAART in French HIV-infected injecting drug users: the contribution of buprenorphine drug maintenance treatment. AIDS **2000**; 14:151–155.
8. Kaufmann GR, Bloch M, Zaunders JJ, Smith D, Cooper DA. Long-term immunological response in HIV-1–infected subjects receiving potent antiretroviral therapy. AIDS **2000**; 14:959–69.
9. Tyndall MW, McNally M, Lai C, et al. Directly observed therapy programmes for anti-retroviral treatment amongst injection drug users in Vancouver: access, adherence and outcomes. Int J Drug Policy **2007**; 18:281–7.
10. Duran S, Solas C, Spire B, et al. 'Do HIV-infected injecting drug users over-report adherence to highly active antiretroviral therapy?' A comparison between patients' self-reports and serum protease inhibitor concentrations in the French Manif 2000 cohort study. AIDS **2001**; 15:1075–7.
11. Messiah A, Loundou AD, Maslin V, Lacarelle B, Moatti JP. Physician recognition of active drug use in HIV-infected patients is lower than validity of patient's self-reported drug use. J Pain Symptom Manage **2001**; 21:103–12.
12. Chesney MA, Ickovics JR, Chambers DB, et al. Self-reported adherence to antiretroviral medications among participants in HIV clinical trials: the AACTG adherence instruments. Patient Care Committee & Adherence Working Group of the Outcomes Committee of the Adult AIDS Clinical Trials Group (AACTG). AIDS Care **2000**; 12:255–66.
13. Roux P, Carrieri MP, Villes V, et al. The impact of methadone or buprenorphine treatment and ongoing injection on highly active antiretroviral therapy (HAART) adherence: evidence from the MANIF2000 cohort study. Addiction **2008**; 103:1828–36.
14. Fuhrer R, Rouillon F, Lellouch J. Diagnostic reliability among French psychiatrists using DSM-III criteria. Acta Psychiatr Scand **1986**; 73:12–6.
15. Radloff L. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. Appl Psychol Measure **1977**; 3:385–491.
16. Carlin JB, Wolfe R, Coffey C, Patton GC. Analysis of binary outcomes in longitudinal studies using weighted estimating equations and discrete-time survival methods: prevalence and incidence of smoking in an adolescent cohort. Stat Med **1999**; 18:2655–79.
17. Carrieri MP, Raffi F, Lewden C, et al. Impact of early versus late adherence to highly active antiretroviral therapy on immuno-virological response: a 3-year follow-up study. Antivir Ther **2003**; 8:585–94.
18. Grabar S, Le Moing V, Goujard C, et al. Response to highly active antiretroviral therapy at 6 months and long-term disease progression in HIV-1 infection. J Acquir Immune Defic Syndr **2005**; 39:284–92.
19. Pai NP, Lawrence J, Reingold AL, Tulsky JP. Structured treatment interruptions (STI) in chronic unsuppressed HIV infection in adults. Cochrane Database Syst Rev **2006**; 3:CD006148.
20. Braithwaite RS, Roberts MS, Goetz MB, et al. Do benefits of earlier antiretroviral treatment initiation outweigh harms for individuals at risk for poor adherence? Clin Infect Dis **2009**; 48:822–6.
21. Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1998: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA **1998**; 280:78–86.
22. Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD. Association of initial CD4 cell count and viral load with response to highly active antiretroviral therapy. JAMA **2000**; 284:3128–9.
23. Turner BJ, Laine C, Yang CP, Hauck WW. Effects of long-term, medically supervised, drug-free treatment and methadone maintenance treatment on drug users' emergency department use and hospitalization. Clin Infect Dis **2003**; 37(Suppl 5):S457–63.
24. Bell J, Burrell T, Indig D, Gilmour S. Cycling in and out of treatment; participation in methadone treatment in NSW, 1990–2002. Drug Alcohol Depend **2006**; 81:55–61.
25. Cooper HL, Brady JE, Ciccarone D, Tempalski B, Gostnell K, Friedman SR. Nationwide increase in the number of hospitalizations for illicit injection drug use–related infective endocarditis. Clin Infect Dis **2007**; 45:1200–3.
26. Lucas GM, Cheever LW, Chaisson RE, Moore RD. Detrimental effects of continued illicit drug use on the treatment of HIV-1 infection. J Acquir Immune Defic Syndr **2001**; 27:251–9.
27. Micallef JM, Macdonald V, Jauncey M, et al. High incidence of hepatitis C virus reinfection within a cohort of injecting drug users. J Viral Hepat **2007**; 14:413–8.
28. Day JH, Grant AD, Fielding KL, et al. Does tuberculosis increase HIV load? J Infect Dis **2004**; 190:1677–84.
29. Jones LE, Perelson AS. Opportunistic infection as a cause of transient viremia in chronically infected HIV patients under treatment with HAART. Bull Math Biol **2005**; 67:1227–51.
30. Gossop M, Marsden J, Stewart D, Treacy S. Reduced injection risk and sexual risk behaviours after drug misuse treatment: results from the National Treatment Outcome Research Study. AIDS Care **2002**; 14: 77–93.
31. Dalmau J, Puertas MC, Azuara M, et al. Contribution of immunological and virological factors to extremely severe primary HIV type 1 infection. Clin Infect Dis **2009**; 48:229–38.
32. Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev **2008**; 2:CD002207.
33. Feroni I, Peretti-Watel P, Masut A, Coudert C, Paraponaris A, Obadia Y. French general practitioners' prescribing high-dosage buprenorphine maintenance treatment: is the existing training (good) enough? Addict Behav **2005**; 30:187–91.
34. Barrau K, Thirion X, Micallef J, Chuniaud-Louche C, Bellemin B, San Marco JL. Comparison of methadone and high dosage buprenorphine users in French care centres. Addiction **2001**; 96:1433–41.
35. Keen J, Oliver P, Mathers N. Methadone maintenance treatment can be provided in a primary care setting without increasing methadone-related mortality: the Sheffield experience 1997–2000. Br J Gen Pract **2002**; 52:387–9.
36. Smith S, Robinson J, Hollyer J, Bhatt R, Ash S, Shaunak S. Combining

specialist and primary health care teams for HIV positive patients: retrospective and prospective studies. BMJ **1996**; 312:416–20.
37. Turner BJ, Laine C, Lin YT, Lynch K. Barriers and facilitators to primary care or human immunodeficiency virus clinics providing methadone or buprenorphine for the management of opioid dependence. Arch Intern Med **2005**; 165:1769–76.
38. Wagner G, Miller LG. Is the influence of social desirability on patients' self-reported adherence overrated? J Acquir Immune Defic Syndr **2004**; 35:203–4.
39. Grignon M, Perronnin M, Lavis JN. Does free complementary health insurance help the poor to access health care? Evidence from France. Health Econ **2008**; 17:203–19.

ARTICLE 4

« Buprénorphine en médecine de ville: facteurs de risque de l'injection du traitement et implications pour la clinique »

Publié dans

Drug and Alcohol Dependence

Roux P., Villes V., Blanche J., Bry D., Spire B., Feroni I., Carrieri M.P. (2008). "Buprenorphine in primary care: Risk factors for treatment injection and implications for clinical management." Drug Alcohol Depend 97(1-2): 105-13.

Available online at www.sciencedirect.com
ScienceDirect
Drug and Alcohol Dependence 97 (2008) 105–113
DRUG and ALCOHOL DEPENDENCE
www.elsevier.com/locate/drugalcdep

Buprenorphine in primary care: Risk factors for treatment injection and implications for clinical management

Perrine Roux [a,b,c,*], Virgine Villes [a,b,c], Jerome Blanche [a,b,c], Didier Bry [e], Bruno Spire [a,b,c], Isabelle Feroni [a,c,d], M. Patrizia Carrieri [a,b,c]

[a] *Inserm, U912 Economic & Social Sciences, Health Systems & Societies, Marseille, France*
[b] *IRD, Aix Marseille Université, Faculté de Médecine, UMR-S912, Marseille, France*
[c] *Southeastern Health Regional Observatory (ORS-PACA), Marseille, France*
[d] *University of Nice Sophia-Antipolis, France*
[e] *Réseau de santé toxicomanie du Vaucluse Retox 84, France*

Received 21 December 2007; received in revised form 21 March 2008; accepted 22 March 2008
Available online 13 May 2008

Abstract

Aims: Though the introduction of office-based buprenorphine has greatly contributed to stem the HIV epidemic since 1995, concerns have been raised about the intravenous use of buprenorphine even in patients on substitution treatment. The aim of this study was to identify which factors are predictive of buprenorphine injection in patients receiving office-based buprenorphine.
Design and setting: Subazur is a survey consisting of two longitudinal assessments of 111 stabilized patients receiving office-based buprenorphine in southeastern France.
Measurements: Patients were interviewed by phone at enrolment and 6 months later about social characteristics, addictive behaviors, treatment experiences, overdoses and suicide ideation or attempt. A logistic regression based on generalized estimating equations (GEE) was used to identify factors associated with buprenorphine injection at any interview.
Findings: Among the 111 patients (32% women, mean age 38 years), 36 reported buprenorphine injection after having started treatment initiation in 40 interviews. After adjustment for time since first injection, individuals perceiving their prescribed dosage as inadequate (OR = 2.6 95%CI[1.2–5.7]) and those reporting a history of suicide ideation or attempt (OR = 2.7 95%CI[1.1–7.0]) had approximately a three-fold higher risk of injecting buprenorphine.
Conclusions: Providing adequate care for both drug dependence and psychiatric comorbidities in primary care is a major issue. Like heroin use during methadone treatment, buprenorphine injection should be regarded more as a response to inadequate care than simply as a "misuse". A re-assessment of the treatment efficacy through a possible dosage increase or a switch to methadone could potentially reduce diversion and assure sustained adherence to OST.
© 2008 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Buprenorphine; Injection; Dosage; Primary care; Opioid substitution treatment; Diversion

1. Introduction

Two main opioid substitution treatments (OST) are available in France for injecting drug users (IDUs): methadone and buprenorphine. The first drug to be introduced was methadone in 1995. Initiating methadone treatment is possible only in specialized centers for the treatment of drug dependence (CSST). These centers provide care to the most severe opioid dependent patients and the most socially vulnerable patients. High-dose buprenorphine (Subutex®) was introduced in 1996 as a harm reduction tool to face a human immunodeficiency virus (HIV) epidemic among IDUs and has been available in primary care since then. French general practitioners (GPs) can prescribe buprenorphine without any special training or experience because of its safety profile and reduced risk of overdose.

Easy access in 1996 to buprenorphine through primary care resulted in a rapid scale up of buprenorphine treatment in IDUs

* Corresponding author at: Inserm U912/ORS PACA, 23 rue Stanislas Torrents, Marseilles 13006, France. Tel.: +33 496102876.
E-mail address: p.roux@marseille.inserm.fr (P. Roux).

0376-8716/$ – see front matter © 2008 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.
doi:10.1016/j.drugalcdep.2008.03.025

(80,000 patients on buprenorphine at the end of 2000 (Vignau et al., 2001)). Since 1996, the consequences have been a four-fold reduction in HIV prevalence among IDUs (Duburcq et al., 2000) and a five-fold reduction in deaths from drug overdose (Auriacombe et al., 2001). Conversely, this large-scale diffusion of buprenorphine has been associated with an increased risk of buprenorphine diversion. This diversion encompasses two main dimensions (Carrieri et al., 2006): (a) inappropriate medical use through the mode of administration (injection, sniffing or swallowing) or non-adherence to providers' recommendations; (b) unsanctioned use, i.e. diversion to the black market (purchase or resale often achieved by doctor shopping).

Injecting buprenorphine may have health-threatening consequences for drug users. These include local complications after intravenous (Decocq et al., 1997; Del Giudice, 2004) or intra-arterial injection (Gouny et al., 1999), puffy syndromes or necrotic livedo lesions due to the maize starch used as an excipient in buprenorphine tablets (Loo et al., 2005; Potier et al., 2007). Other possible consequences are acute hepatitis in patients infected with the hepatitis C virus (Berson et al., 2001a, b; Wisniewski et al., 2001) and acute pancreatitis (Sepulveda et al., 2004). All of these buprenorphine related complications may require hospitalization (Varescon et al., 2002).

The possibility of harmful medical consequences of buprenorphine injection, including the risk of bloodborne transmission, has directed public health research towards the identification of the characteristics of patients injecting buprenorphine (whether prescribed or not). Although sociodemographic, psychiatric and addictive behaviors have already been assessed in some studies (Blanchon et al., 2003; Carrieri et al., 2006; Vidal-Trecan et al., 2003), whether and to what extent buprenorphine injection may depend on inadequate dosage has only been suggested (Carrieri et al., 2006; Vidal-Trecan et al., 2003) but not yet comprehensively investigated. As dosage should be appropriately tailored to each patient's level of opioid dependence, the relationship between injection and dosage is difficult to assess using only the dosage prescription (ex > 8 or 12 mg/day) as a proxy for adequate dosage. The prescribed dosage may not take into account the patient's level of stabilization or satisfaction with dosages.

It has already been shown that buprenorphine injection occurs more frequently in patients who are prescribed it in primary care than in those who are prescribed it in a drug treatment center (Barrau et al., 2001) where social and psychiatric services are available. Moreover, the rapid scale up of buprenorphine in France through primary care has resulted in many physicians receiving inadequate training. Lack of training and the lack of national guidelines for buprenorphine prescription were found to be the major causes of insufficient dosage prescription by French GPs (Feroni et al., 2005a, b). The mean treatment dose in 1998 was 8.9 mg/day (Thirion et al., 2002) and since then, no recommendations have been presented by health authorities to suggest increasing such dosages. As a result, in the case of inadequate dosage, patients have to self-manage their opioid dependence. Given the fact that bioavailability of buprenorphine by intravenous use is 8 times higher than that of the sublingual route (Brewster et al., 1981), it is possible that patients who are underdosed may have a higher propensity to inject buprenorphine in order to rapidly obtain an increased effect, thereby relieving their withdrawal syndromes or craving more quickly (Vidal-Trecan et al., 2003). On the other hand, in severe opioid dependent patients, due to the ceiling effect, increasing buprenorphine dosage will not "boost" the subjective "euphoria-sensitive" effects as happens for patients receiving an increased dosage of methadone (Walsh et al., 1994).

For this reason, buprenorphine injection may be the sign either of inadequate dosage prescription or of a very severe opioid dependence consequently requiring a different substitution treatment-strategy. Data from the Subazur survey enrolling patients receiving buprenorphine in primary care gave us the opportunity to study to what extent the severity of drug dependence and the perception of receiving an inappropriate dosage is associated with buprenorphine injection once known cofactors of buprenorphine injection are taken into account.

2. Material and methods

2.1. Patients and methods

Subazur is a two-point longitudinal assessment of the course of characteristics, risk practices and behaviors of patients receiving office-based buprenorphine. Physicians were selected at random using files provided by the Health Insurance System which record all buprenorphine prescriptions and the prescribing physicians' codes in the two administrative regions of the Bouches du Rhone and Vaucluse in the southeast of France. Only physicians who had been prescribing buprenorphine to at least 4 patients (with 6 prescriptions per year) during the 12 months prior to the date of their enrolment in the survey were included for random selection. One hundred and fifty four physicians were selected but only 101 could be contacted by phone and invited to participate in the study. Of these, two thirds did not participate either because they refused ($N = 28$) or for other reasons (retirement, no longer any patients on buprenorphine, moved). Of the remaining physicians, only the thirty-two who managed to include at least one patient during each physician's 5-week patient enrolment period, participated in the study. Between October and December 2004, these thirty-two physicians succeeded in including on average 4 patients each in the survey by systematic sample: 24 from the Bouches-du-Rhône and 8 from the Vaucluse. If a patient refused to participate in the survey the subsequent patient who consulted for prescription was invited to take part.

Inclusion criteria admitted only patients who had been receiving buprenorphine for at least 3 months, able to understand French, were a minimum of 18 years old and who could be contacted by phone. Participation rate was high (70%). Patients accepting to take part in the survey were invited to sign a letter of informed consent. This letter was drawn up in agreement with the study's Ethical Committee which included a member of a drug users' association. Among those who accepted to participate, 14 could not be reached by phone and were excluded. In the end, 111 subjects were finally enrolled, gave their informed consent to participate in the study and answered the enrolment interview. Seventy-five of these were interviewed twice by telephone—first at enrolment and then 6 months later between May and September 2005 (the remaining 36 patients could not be contacted for the second interview).

2.2. Questionnaires

Shortly after the signature of informed consent was received, the enrolment interview was proposed followed by a second interview 6 months later.

The telephone interviews were conducted by professionally trained interviewers and lasted around 30 min each. The questionnaire used for the interview consisted of different sections accounting for approximately 80 items. It included social and demographic information about age, gender, child(ren), relationship status (living in a stable relationship), high school certificate, employment and housing conditions (homeowner, stable housing).

It also collected information about buprenorphine injection during the course of treatment, its injection over the previous 30 days and the frequency of its injection during the previous 30 days. Unsanctioned use of buprenorphine was defined as its purchase or resale on the black market, its free provision or receipt, or doctor shopping throughout the patient's lifetime.

The questionnaire documented the then current buprenorphine treatment including the dosage prescribed and that actually taken as well as patients' perception about the inadequacy of their prescribed dosage.

The questionnaire retrospectively collected information about the patient's dependence on codeine, amphetamines, ecstasy, flunitrazepam, crack, buprenorphine, methadone, cocaine, heroin or alcohol at treatment initiation. Though questions about the history of substance dependence were not based on standardized scales, the histories of substance use during one's lifetime and in the previous 30 days were based on the Addiction Severity Index (ASI) (McLellan et al., 1992). We used the CAGE questionnaire for assessing alcohol dependence at the time of the interview. Alcohol dependence was defined as having two or more positive responses to the questionnaire (Mayfield et al., 1974).

The retrospective section included various questions about the patient's history of substitution treatment and time since first drug injection, whatever the drug.

Information on self-reported HIV or HCV serostatus and self-assessed health status measured on a five-point Likert-scale (from "very poor" to "excellent") were collected during the interview. Depression was measured using 8 items from the CES-D. An indicator was constructed using the same approach as that for CES-D (Fuhrer et al., 1986). The 75th percentile (age–gender specific) of the distribution of the values for the corresponding indicator in the general French population (Leroux and Morin, 2006) was used to classify patients as depressed or not depressed at each interview.

Four dichotomous questions were used to explore the patient–physician relationship, "My physician has enough time for me", "My physician is attentive to my status", "My physician usually answers all my questions", "My physician gives me enough information about my treatment". We defined the "patient–physician relationship" as poor if a patient responded "no" to at least one of the 4 questions.

In order to answer our hypotheses, we used the following variables "time since first drug injection" and "history of suicide attempt or ideation" as proxies for, respectively, the severity of drug dependence and severe depression.

2.3. Patient selection and statistical methods

Among the 111 patients who accepted to participate and answered the first phone interview, 36 (32%) could not be reached at the second interview (6 months after the first). No significant difference was observed between those who answered both interviews and the 36 who missed the second interview except that patients who answered both interviews (M0 and M6) were more likely to report having a good relationship with their physician (90.5%) compared with those who missed the second interview (78.4%).

Buprenorphine injection during the course of treatment was defined at each interview by reporting to have injected buprenorphine after treatment initiation or reporting buprenorphine injection in the previous 30 days. All patients ($N = 111$) and their interviews ($N = 186$) were included in the analysis. Buprenorphine injection after treatment initiation concerned 36 patients at the first interview (M0). Four of those 36 also reported it at the second interview. Overall therefore, this behavior was reported in 40 interviews over the total 186 carried out. The outcome variable compared these 40 interviews where the event was reported with the remaining 146 interviews where it was not.

To estimate the risk of buprenorphine injection during the course of treatment as reported at any interview, a logit model based on generalized estimating equations (GEE) (Zeger and Liang, 1986) was used to identify variables associated with the outcome. This approach was used in order to study factors associated with reporting buprenorphine injection at whatever interview, while taking into account the correlation existing between repeated measures on the same individuals (Carlin et al., 1999). We used an unstructured covariance matrix to model the correlation between the repeated measures. Variables with p-values <0.25 in the univariate analysis were considered eligible for the final model, which was built using a forward procedure based on the log-likelihood ratio-test.

All the analyses were performed using Stata 9.0.

Table 1
Characteristics of patients at enrolment (Subazur Study, $N = 111$ patients)

	No. of years
Age (Median [IQR])	38 [34;42]
Time in years since the first injection (Median [IQR])	18 [13;24]
	No. of patients (%)
Male (vs female)	75 (68)
Having child(ren)	57 (54)
Living in stable relationship	48 (45)
High school certificate	26 (27)
Employment	53 (49)
Stable housing	97 (91)
Homeowner	12 (13)
Buprenorphine injection since treatment initiation	35 (32)
Heroine dependence at buprenorphine initiation	85 (77)
Cocaine dependence at buprenorphine initiation	14 (13)
Alcohol dependence at buprenorphine initiation	9 (8)
Alcohol dependence (in the previous year, CAGE questionnaire)	27 (24)
Experience of overdose	26 (24)
Suicide ideation or attempts	44 (40)
HCV positive status (self-reported)	39 (40)
Health status as "good", "very good" or "excellent"	84 (79)
Dependence on more than two drugs	21 (19)
Good patient–physician relationship	96 (86.5)

IQR = interquartile range; HCV = Hepatitis C virus.

3. Results

3.1. Descriptive analysis

In this study, males represented 68%, median age was 38 [IQR: 34;42] years. Fifty-four percent had child(ren) and 45% were living in a stable relationship at enrolment (Table 1). Only 27% had a high school certificate and 49% were employed. At baseline, 13% were homeowners and 91% had stable housing conditions.

3.1.1. Buprenorphine injection. Among the patients enrolled in the study, 36 (32%) reported having injected buprenorphine after treatment initiation in 40 interviews (22% of all interviews) of the study. At the first interview, 13 patients reported buprenorphine injection during the previous month and 6 of them reported injecting every dose of buprenorphine (i.e. daily injection).

3.1.2. Buprenorphine dosage. During follow-up, the median dosage of buprenorphine treatment prescribed was 6 mg [IQR: 2;12]. The then current prescribed dosage was reported as inadequate by 26 patients in 14% of all interviews. Interestingly, depressed individuals had a five-fold increased risk (OR[95%CI] = 5.6[1.5–20.9]) of perceiving their dosage as inadequate. By contrast, self-reporting of a good health status was not significantly associated with perception of inadequate dosage ($p = 0.18$).

3.1.3. Alcohol use and dependence. Only 8% perceived themselves as alcohol dependent at buprenorphine initiation. The proportion of patients who were identified as alcohol dependent

Table 2
Factors associated with buprenorphine injection in patients receiving office-based buprenorphine. Crude and adjusted OR estimates using GEE logit model (Subazur Study, $N = 111$ patients, 186 visits)

	No. of visits (%)	OR [95%CI]	*p*-Value	Adjusted OR [95%CI]	*p*-Value
Pre-treatment variables					
Median [IQR] age at baseline[*]	38 [34;42]	0.97 [0.92–1.04]	0.44		
Gender					
Male	124 (67)	1			
Female	62 (33)	0.7 [0.3–1.7]	0.47		
Living in a stable relationship[¤]					
Yes	84 (46)	1			
No	96 (54)	1.9 [0.9–4.2]	0.11		
High school certificate					
Yes	54 (34)	1			
No	106 (66)	1.4 [0.6–3.4]	0.42		
Heroine dependence[§]					
No	45 (24)	1			
Yes	140 (76)	1.2 [0.5–2.8]	0.74		
Cocaine dependence[§]					
No	160 (87)	1			
Yes	25 (13)	1.5 [0.5–4.1]	0.45		
Alcohol dependence[§,¤]					
No	171 (92)	1			
Yes	15 (8)	2.3 [0.7–7.9]	0.18		
Polydrug dependence[§]					
No	151 (81)	1			
Yes	35 (19)	1.4 [0.6–3.3]	0.51		
Experience of overdose[#,¤]					
No	140 (76)	1			
Yes	44 (24)	2.4 [1.1–5.3]	0.04		
Median [IQR] time in years since the first injection[*,¤]	18 [13;24]	1.05 [1.01–1.09]	0.01	1.05 [1.01–1.10]	0.01
Time dependent factors					
Having child(ren)					
Yes	94 (52)	1			
No	87 (48)	1.4 [0.6–3.0]	0.43		
Employment[¤]					
Yes	94 (51)	1			
No	89 (49)	1.6 [0.8–3.3]	0.21		
Stable housing					
Yes	165 (92)	1			
No	15 (8)	1.0 [0.3–3.7]	0.93		
Homeowner					
Yes	23 (15)	1			
No	135 (85)	1.3 [0.4–4.4]	0.62		
Perceiving their dosage as inadequate[¤]					
No	154 (86)	1		1	
Yes	26 (14)	2.9 [1.2–7.0]	0.02	2.7 [1.1–7.0]	0.04
Median [IQR] dosage of buprenorphine treatment taken (mg)[*,¤]	6 [2;12]	1.07 [1.02–1.14]	0.009		
Alcohol dependence (CAGE in the previous year)[¤]					
No	149 (80)	1			
Yes	37 (20)	2.1 [0.9–4.8]	0.08		
Substance use[**,¤]					
No	156 (84)	1			
Yes	30 (16)	3.0[1.2–7.2]	0.02		

Table 2 (*Continued*)

	No. of visits (%)	OR [95%CI]	*p*-Value	Adjusted OR [95%CI]	*p*-Value
Use of psychotropic drugs[**]					
No	130 (71)	1			
Yes	53 (29)	1.2 [0.5–2.7]	0.71		
Suicide ideation or attempt[#,¤]					
No	109 (59)	1		1	
Yes	77 (41)	3.1 [1.5–6.6]	0.003	2.6 [1.2–5.7]	0.02
Unsanctioned use[#,¤]					
No	82 (44)	1			
Yes	104 (56)	2.9 [1.3–6.6]	0.01		
Good patient–physician relationship					
No	31 (16.7)	1			
Yes	155 (83.3)	0.7 [0.3–1.6]	0.39		

IQR = interquartile range; OR = Odds Ratio.
§ At buprenorphine initiation.
# During lifetime.
* Per 1 unit increase.
** In the 30 days prior to the interview.
¤ Eligible for the multivariate model ($p < 0.25$).

using the CAGE questionnaire was 24.5% at the first interview and 17.2% at the second interview. However, when using the CAGE questionnaire as a gold standard, the self-reported measure of the current alcohol dependence exhibited high specificity (97% for the first interview and 94% for the second), but poor sensitivity (33% for the first interview and 60% for the second).

3.1.4. Drug use and dependence. Ninety-seven per cent and 92%, respectively, of patients reported having used heroin and cocaine during their lifetime. Median time since first drug injection was 18 [IQR: 13;24] years. A majority (77%) reported being heroin dependent at buprenorphine initiation, 13% cocaine dependent and one fifth of patients (19%) dependent on more than two drugs (codeine, amphetamines, ecstasy, flunitrazepam, crack, buprenorphine, methadone, cocaine, heroin) (Table 1). Overall, in thirty interviews during follow-up, 24 patients reported substance use in the 30 days prior to the interview (Table 2).

3.1.5. Health status. Among the patients interviewed, 94% and 95% reported having been tested for HCV and HIV, respectively. Among those screened, 40% and 17%, respectively, reported being HCV-infected and HIV-infected; 79% of patients self-assessed their health status as "good", "very good" or "excellent" at enrolment. Also at enrolment, 24% and 40% of patients, respectively, reported experience of overdose and suicide ideation or attempt prior to enrolment (Table 1).

3.2. Factors associated with buprenorphine injection

Table 2 reports crude and adjusted OR estimates of factors associated with reporting buprenorphine injection during the course of treatment.

3.2.1. Univariate analysis. Among individuals' characteristics, neither gender nor age significantly predicted buprenorphine injection. Having child(ren), stable housing, a high school certificate and being a homeowner or renter were not associated with the outcome. By contrast, unemployed individuals and those not living in a stable relationship were significantly more likely to report buprenorphine injection. Interestingly, those considering their prescribed dosage as inadequate were at significantly higher risk of reporting buprenorphine injection practices. The dosage prescribed was positively associated with the outcome: the higher the dosage, the greater the risk of buprenorphine injection (OR[95%CI] = 1.07[1.02–1.14] per 1 mg increase). Dependence on more than two drugs at treatment initiation was not associated with the outcome (OR[95%CI] = 1.4[0.6–3.3], $p = 0.51$). Self-reported alcohol dependence at treatment initiation and alcohol dependence at the time of the interview (CAGE) were only weakly associated with the outcome ($p < 0.10$). Patients who reported substance use during the 30 days prior to the interview were more likely to have injected buprenorphine (OR[95%CI] = 3.0[1.2–7.2]. The use of psychotropic medication during the previous 30 days was not associated with the outcome.

Among pre-treatment characteristics, it is important to note that individuals who experienced suicide ideation or attempt (OR[95%CI] = 3.1[1.5–6.6]) as well as those who had experienced overdose (OR[95%CI] = 2.4[1.1–5.3]) were more likely to have injected buprenorphine.

Finally, unsanctioned use and a longer history of drug injection (expressed by time since the first drug injection of whatever drug) were significantly associated with buprenorphine injection.

3.2.2. Multivariate analysis. In the final multivariate model and after adjustment for time since first drug injection (of whatever drug) (AOR[95%CI] = 1.05[1.01–1.10] per 1 year increment), both individuals perceiving their buprenorphine dosage as inadequate (AOR[95%CI] = 2.7[1.1–7.0]) and those who reported experiencing suicide ideation or

attempt (AOR[95%CI] = 2.6[1.2–5.7]) had an almost three-fold increased risk of injecting buprenorphine (Table 2).

4. Discussion

The results of this study highlight important evidence about two major concerns. The first refers to how the severity of drug dependence, the perception of inadequate dosage prescription and suicide ideation or attempt, all act as determinants of buprenorphine injection. The second relates to the overlap between risk factors of buprenorphine injection and risk factors of heroin use in methadone patients. This latter suggests that buprenorphine injection in patients on substitution treatment is a behavior comparable to heroin use in methadone patients, as both behaviors are frequent in patients with severe drug dependence and psychiatric comorbidities who receive insufficient OST dosages or inadequate care. For this reason, buprenorphine injection should be regarded more as an aspect of non-adherence to OST than as a "misuse".

Buprenorphine patients who perceive their prescribed dosage of buprenorphine as inadequate have an increased risk of injecting their treatment. These results remain valid even after adjustment for time since first drug injection which is a good proxy for drug dependence severity. They also remain valid after adjustment for history of suicide attempt or ideation which generally characterizes individuals with severe depression (McGirr et al., 2007). These predictors have already been found to be major risk factors of buprenorphine injection even in HIV-infected IDUs receiving buprenorphine treatment (Carrieri et al., 2003).

Interestingly, buprenorphine injection has the same determinants as those for individuals on heroin who are underdosed during methadone treatment. These include depressive symptoms, suicide ideation and the severity of drug dependence (Peles et al., 2007). The persistence of injecting behaviors during buprenorphine or methadone treatment may be harmful for the patient in terms of the risk of bloodborne infections or cutaneous complications (Del Giudice, 2004). It can also be harmful for the community at large as there is an increased risk of HIV and HCV transmission, especially in countries where access to needle syringe programs is unavailable (Sorensen and Copeland, 2000; Van Den Berg et al., 2007).

It is important to note that unsanctioned use (buprenorphine purchase or resale on the black market, buprenorphine received for free and doctor shopping) is correlated to buprenorphine injection only in the univariate analysis while perception of inadequate dosage is confirmed after multiple adjustments. It has already been shown that doctor shopping is a practice reflecting inadequate dosage prescription and the need for higher dosages (Feroni et al., 2005a, b) for the majority of patients receiving buprenorphine. Our results clearly show that there is a need to question the adequacy of recommended dosages in France instead of labeling non-medical use of buprenorphine merely as "misuse". Two different interpretations of the association between inadequate dosage and buprenorphine injection can be outlined as follows.

Firstly, for many patients, injection during treatment or perception of dosage inadequacy may genuinely express a need for higher dosages. Such a need is confirmed by the low average recommended prescribed dosages of buprenorphine in France, which are consistently lower than standard doses used elsewhere (between 16 and 32 mg daily) (Johnson et al., 2003). This hypothesis that a need for higher dosages exists has been discussed both in a review on the international use of buprenorphine by Carrieri et al. (2006) and demonstrated in other French studies (Courty, 2003; Vidal-Trecan et al., 2003). Robles et al. (2001) have already investigated methadone effectiveness and found the most influencing factor to be the magnitude of the daily methadone dose. The patient's participation in determining his own dose has been associated with better adherence in terms of retention, satisfaction and risk behaviors (Caplehorn and Bell, 1991; Eap et al., 2003; Goldstein et al., 1975). This comparison with methadone patients helps us understand better why buprenorphine injection may be part of the natural process of stabilization and highlights why several adjustments may be required during the whole course of treatment (McLellan et al., 2005). In order to understand why buprenorphine injection may be an act which attempts to manage the inadequacy in the dosage prescribed, a pharmacological explanation may be relevant. In effect, although the pharmacological properties of buprenorphine make the sublingual route of administration the safest and most effective way, injecting it increases the bioavailability from 13% to 98% (Brewster et al., 1981). In other terms, much smaller injected buprenorphine doses (1–2 mg) can produce the same opioid effects as 8–20 mg sublingual buprenorphine (Sigmon et al., 2006). Inadequate dosing may therefore, lead patients to inject buprenorphine in order to increase its effect considering that the partial agonist profile of the product deters the concomitant use of opioid agonists such as heroin (Wesson, 2004).

On the other hand, this perception of dosage inadequacy may in turn express inadequate choice of substitution treatment or of the model of care adopted. Even if there is a significant, positive correlation between higher dosages and buprenorphine injection in the univariate analysis, as in the case of methadone patients (Byrne and Wodak, 2007; Kakko et al., 2007), this correlation expresses the fact that higher dosages genuinely correspond to more severely dependent patients who may inject their treatment to a greater extent. This may mean that a different, more comprehensive approach to their dependence is required. However, in the multivariate model the dosage prescribed is no longer significant and is replaced by time since first drug injection (of whatever drug), which is a better proxy for the severity of drug dependence and the duration of exposures to opioids (Avants et al., 2000). This suggests better patient stabilization as the duration of treatment increases (Gossop et al., 1999; Smyth et al., 2005), reflecting the complexity of care for drug users and the lengthy period required for the stabilization process, especially in primary care (Lovejoy et al., 1995). In our study, recent substance use characterized individuals reporting buprenorphine injection more than did one's drug and alcohol use at treatment initiation. In effect, some in-treatment factors are known to be associated with risk behaviors or lower retention among substituted patients (Gerra et al., 2004). This emphasizes the need to

improve monitoring and focus more on in-treatment factors than pre-treatment patients' characteristics. We found an association between experience of overdose or suicide ideation or attempt and persistence of injection while on substitution treatment. This has already been documented in studies on methadone patients carried out in different settings (Faggiano et al., 2003). The role that depression and psychiatric comorbidities may play in the persistence of injecting practices, particularly in primary care, suggests the need for better coordination of the various health care providers and social workers involved within the network of physicians prescribing buprenorphine (Spire et al., 2007). The present study also shows in the univariate analysis, that there are significant associations between unemployment and a lack of stable relationship or housing with the persistence of buprenorphine injection. This result is consistent with previous results showing a correlation between buprenorphine injecting practices and being homeless (Blanchon et al., 2003).

The findings highlight the necessity of appropriate initial prescription, the special attention required with respect to modes of use and the patient's perception of care. Trafton et al. have already suggested in the case of methadone, that dosage-level recommendations may not provide clinicians with sufficient information to guide treatment practice. This is why studies focusing on individual responses to treatment dosages must first be carried out and then translated into clinical practice (Strang et al., 2007; Trafton et al., 2006). All of these requirements imply a well-established interaction between patient and physician (Guichard et al., 2007). These recommendations should be made available for physicians prescribing OST in primary care, including the possibility for them to provide referrals to appropriate social and mental services in order to address and minimize diversion when it is related to social vulnerability. This in turn will enable them to apply a true model of comprehensive care more efficiently for their patients.

Some limitations of this study should be acknowledged. It is unknown to what extent the results obtained in the study can be extended to the general population of individuals receiving buprenorphine in primary care as this study was carried out only in southeastern France. Caution must be exercised in generalizing our results to other countries because of lack of heterogeneity in the regulatory environments, social contexts and cultural practices. Moreover, data on injecting practices came from a phone interview as the use of a self-administered questionnaire (usually more appropriate for collecting these outcomes (Latkin et al., 1993)) was not feasible. However, as injection behavior may be influenced by social desirability, this method of data collection may be only affected by under-reporting, which in turn can bias associations only conservatively. In addition, it was not possible to validate self-reports by drug detection through urine analyses. This act was refused by the study's Ethical Committee because although recommended, it was not obligatory in the primary care setting. As suicide attempt or ideation was self-reported and retrospective, intentional overdoses to end life may have been excluded. Of course we cannot exclude the possibility that some overdoses also occurred without the conscious decision to end life. This possible underestimation of events in those actually reporting suicide attempt or ideation can only bias the OR estimations for suicide attempt or ideation in a conservative way. An additional limitation is the use of the CAGE questionnaire which is useful to rapidly identify alcohol dependent patients. However, unlike the AUDIT questionnaire (Allen et al., 1997), it is unable to identify patients with risky consumption. Not wanting to overload the patient's interview and considering that the major objective of the study was to document and investigate access to and diversion of buprenorphine in primary care, we decided that basic information about alcohol dependence was sufficient.

This study has different clinical, drug policy and research implications. To achieve patient stabilization on any OST, treatment-strategy related factors (such as dosages, possible side effects, co-prescriptions of other medications and counseling) have to be considered together with patients' experience with treatment. This double assessment should be performed in order to tailor to each patient's particular addictive profile and needs during the course of treatment. This in turn would optimize patient satisfaction with received care as well as his/her adherence to OST (and other medications). It could also help to limit buprenorphine diversion and its presence on the black market. To date, many ongoing initiatives have been successful in reducing doctor shopping and diversion in France. One such example is the advent of computerized prescriptions, which allow identification of individuals with multiple prescriptions in order to provide them with more appropriate care. These initiatives are a first step towards a fully implemented model of care for office-based buprenorphine which must be accompanied by efficient measures such as dosage increase, switching a patient to methadone (Kakko et al., 2007) or addressing him/her to either a social worker or specialized consultations if needed. Re-evaluating the recommended dosages in France should form part of a complete revision of the French model for delivering care to drug users without decreasing OST accessibility in primary care. Further studies should be implemented for patients receiving buprenorphine in primary care in order to confirm our findings, to understand more thoroughly how to optimize treatment effectiveness when also using other medications and to decrease buprenorphine injecting practices. The increasing access to buprenorphine around the world highlights the urgency of optimizing both its efficiency and patients' outcomes by improving the model of its delivery through interventions capable of assuring adherence to OST.

Conflict of interest

All other authors declare that they have no conflicts of interest.

Acknowledgements

Special thanks must be addressed to all physicians who were involved in this work and to all patients who took part in this study.

Role of Funding Source: This study was funded by the interministerial mission against drugs and drug dependence (MILDT).

Contributors: Carrieri P., Feroni I., Marcellin F. and Bry D. designed the study and wrote the protocol. Roux P. managed the literature searches, formulated the research questions and wrote the first draft of the manuscript. Villes V. and Blanche J. undertook the statistical analysis. Spire B. and Carrieri P. supervized the whole project, the manuscript writing and the submission process. All authors contributed to and have approved the final manuscript.

References

Allen, J.P., Litten, R.Z., Fertig, J.B., Babor, T., 1997. A review of research on the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT). Alcohol Clin. Exp. Res. 21 (4), 613–619.

Auriacombe, M., Franques, P., Tignol, J., 2001. Deaths attributable to methadone vs buprenorphine in France. JAMA 285 (1), 45.

Avants, S.K., Margolin, A., McKee, S., 2000. A path analysis of cognitive, affective, and behavioral predictors of treatment response in a methadone maintenance program. J. Subst. Abus. 11 (3), 215–230.

Barrau, K., Thirion, X., Micallef, J., Chuniaud-Louche, C., Bellemin, B., San Marco, J.L., 2001. Comparison of methadone and high dosage buprenorphine users in French care centres. Addiction 96 (10), 1433–1441.

Berson, A., Fau, D., Fornacciari, R., Degove-Goddard, P., Sutton, A., Descatoire, V., Haouzi, D., Letteron, P., Moreau, A., Feldmann, G., Pessayre, D., 2001a. Mechanisms for experimental buprenorphine hepatotoxicity: major role of mitochondrial dysfunction versus metabolic activation. J. Hepatol. 34 (2), 261–269.

Berson, A., Gervais, A., Cazals, D., Boyer, N., Durand, F., Bernuau, J., Marcellin, P., Degott, C., Valla, D., Pessayre, D., 2001b. Hepatitis after intravenous buprenorphine misuse in heroin addicts. J. Hepatol. 34 (2), 346–350.

Blanchon, T., Boissonnas, A., Vareseon, I., Vidal-Trecan, G., 2003. Homelessness and high-dosage buprenorphine misuse. Subst. Use Misuse 38 (3–6), 429–442.

Brewster, D., Humphrey, M.J., McLeavy, M.A., 1981. The systemic bioavailability of buprenorphine by various routes of administration. J. Pharm. Pharmacol. 33 (8), 500–506.

Byrne, A., Wodak, A., 2007. Data do not support buprenorphine as a first-line treatment for addiction. Am. J. Psychiatry 164 (11), 1757, author reply 1757–8.

Caplehorn, J.R., Bell, J., 1991. Methadone dosage and retention of patients in maintenance treatment. Med. J. Aust. 154 (3), 195–199.

Carlin, J.B., Wolfe, R., Coffey, C., Patton, G.C., 1999. Analysis of binary outcomes in longitudinal studies using weighted estimating equations and discrete-time survival methods: prevalence and incidence of smoking in an adolescent cohort. Stat. Med. 18 (19), 2655–2679.

Carrieri, M.P., Amass, L., Lucas, G.M., Vlahov, D., Wodak, A., Woody, G.E., 2006. Buprenorphine use: the international experience. Clin. Infect. Dis. 43 (Suppl 4), S197–S215.

Carrieri, M.P., Chesney, M.A., Spire, B., Loundou, A., Sobel, A., Lepeu, G., Moatti, J.P., 2003. Failure to maintain adherence to HAART in a cohort of French HIV-positive injecting drug users. Int. J. Behav. Med. 10 (1), 1–14.

Courty, P., 2003. High dosage buprenorphine and injection practices. A study of 303 patients. Ann. Med. Interne (Paris) 154 (Spec No 1), S35–S45.

Decocq, G., Fremaux, D., Smail, A., Compagnon, M., Andrejak, M., 1997. Local complications after intravenous injection of dissolved tablets of buprenorphine. Presse Med. 26 (30), 1433.

Del Giudice, P., 2004. Cutaneous complications of intravenous drug abuse. Br. J. Dermatol. 150 (1), 1–10.

Duburcq, A., Charpak, Y., Blin, P., Madec, L., 2000. Two years follow-up of a heroin users cohort treated with high dosage buprenorphine. Results of the SPESUB study (pharmacoepidemiologic follow-up of general practice Subutex). Rev. Epidemiol. Sante Publique 48 (4), 363–373.

Eap, C.B., Felder, C., Golay, K.P., Uehlinger, C., 2003. Increase of oral methadone dose in methadone injecting patients: a pilot study. J. Addict. Dis. 22 (3), 7–17.

Faggiano, F., Vigna-Taglianti, F., Versino, E., Lemma, P., 2003. Methadone maintenance at different dosages for opioid dependence. Cochrane Database Syst. Rev. (3), CD002208.

Feroni, I., Aubisson, S., Bouhnik, A.D., Paraponaris, A., Masut, A., Coudert, C., Obadia, Y., 2005a. Collaboration between general practitioners and pharmacists in the management of patients on high-dosage buprenorphine treatment. Prescribers' practices. Presse Med. 34 (17), 1213–1219.

Feroni, I., Peretti-Watel, P., Masut, A., Coudert, C., Paraponaris, A., Obadia, Y., 2005b. French general practitioners' prescribing high-dosage buprenorphine maintenance treatment: is the existing training (good) enough? Addict. Behav. 30 (1), 187–191.

Fuhrer, R., Rouillon, F., Lellouch, J., 1986. Diagnostic reliability among French psychiatrists using DSM-III criteria. Acta Psychiatr. Scand. 73 (1), 12–16.

Gerra, G., Borella, F., Zaimovic, A., Moi, G., Bussandri, M., Bubici, C., Bertacca, S., 2004. Buprenorphine versus methadone for opioid dependence: predictor variables for treatment outcome. Drug Alcohol Depend. 75 (1), 37–45.

Goldstein, A., Hansteen, R.W., Horns, W.H., 1975. Control of methadone dosage by patients. JAMA 234 (7), 734–737.

Gossop, M., Marsden, J., Stewart, D., Rolfe, A., 1999. Treatment retention and 1 year outcomes for residential programmes in England. Drug Alcohol Depend. 57 (2), 89–98.

Gouny, P., Gaitz, J.P., Vayssairat, M., 1999. Acute hand ischemia secondary to intraarterial buprenorphine injection: treatment with iloprost and dextran-40—a case report. Angiology 50 (7), 605–606.

Guichard, A., Lert, F., Brodeur, J.M., Richard, L., 2007. Buprenorphine substitution treatment in France: drug users' views of the doctor-user relationship. Soc. Sci. Med. 64 (12), 2578–2593.

Johnson, R.E., Strain, E.C., Amass, L., 2003. Buprenorphine: how to use it right. Drug Alcohol Depend. 70 (2 Suppl), S59–S77.

Kakko, J., Gronbladh, L., Svanborg, K.D., von Wachenfeldt, J., Ruck, C., Rawlings, B., Nilsson, L.H., Heilig, M., 2007. A stepped care strategy using buprenorphine and methadone versus conventional methadone maintenance in heroin dependence: a randomized controlled trial. Am. J. Psychiatry 164 (5), 797–803.

Latkin, C.A., Vlahov, D., Anthony, J.C., 1993. Socially desirable responding and self-reported HIV infection risk behaviors among intravenous drug users. Addiction 88 (4), 517–526.

Leroux, I., Morin, T., 2006. Facteurs de risque des épisodes dépressifs en population générale. Etudes et résultats, 545.

Loo, H.W., Yam, A.K., Tan, T.C., Peng, Y.P., Teoh, L.C., 2005. Severe upper limb complications from parenteral abuse of Subutex. Ann. Acad. Med. Singapore 34 (9), 575–578.

Lovejoy, M., Rosenblum, A., Magura, S., Foote, J., Handelsman, L., Stimmel, B., 1995. Patients' perspective on the process of change in substance abuse treatment. J. Subst. Abus. Treat. 12 (4), 269–282.

Mayfield, D., McLeod, G., Hall, P., 1974. The CAGE questionnaire: validation of a new alcoholism screening instrument. Am. J. Psychiatry 131 (10), 1121–1123.

McGirr, A., Renaud, J., Seguin, M., Alda, M., Benkelfat, C., Lesage, A., Turecki, G., 2007. An examination of DSM-IV depressive symptoms and risk for suicide completion in major depressive disorder: a psychological autopsy study. J. Affect. Disord. 97 (1–3), 203–209.

McLellan, A.T., Kushner, H., Metzger, D., Peters, R., Smith, I., Grissom, G., Pettinati, H., Argeriou, M., 1992. The fifth edition of the Addiction Severity Index. J. Subst. Abus. Treat. 9 (3), 199–213.

McLellan, A.T., McKay, J.R., Forman, R., Cacciola, J., Kemp, J., 2005. Reconsidering the evaluation of addiction treatment: from retrospective follow-up to concurrent recovery monitoring. Addiction 100 (4), 447–458.

Peles, E., Schreiber, S., Naumovsky, Y., Adelson, M., 2007. Depression in methadone maintenance treatment patients: rate and risk factors. J. Affect. Disord. 99 (1–3), 213–220.

Potier, A., Leclech, C., Croue, A., Chappard, D., Verret, J.L., 2007. Necrotic livedo after injection of buprenorphine (Subutex). Ann. Dermatol. Venereol. 134 (2), 148–150.

Robles, E., Miller, F.B., Gilmore-Thomas, K.K., McMillan, D.E., 2001. Implementation of a clinic policy of client-regulated methadone dosing. J. Subst. Abus. Treat. 20 (3), 225–230, discussion 231.

Sepulveda, S., Dermine, H., Mulot, A., Villard, M., Haberer, J.P., 2004. Acute pancreatitis after intravenous buprenorphine misuse in a heroin addict. Ann. Fr. Anesth. Reanim. 23 (6), 658–659.

Sigmon, S.C., Moody, D.E., Nuwayser, E.S., Bigelow, G.E., 2006. An injection depot formulation of buprenorphine: extended bio-delivery and effects. Addiction 101 (3), 420–432.

Smyth, B.P., Barry, J., Lane, A., Cotter, M., O'Neill, M., Quinn, C., Keenan, E., 2005. In-patient treatment of opiate dependence: medium-term follow-up outcomes. Br. J. Psychiatry 187, 360–365.

Sorensen, J.L., Copeland, A.L., 2000. Drug abuse treatment as an HIV prevention strategy: a review. Drug Alcohol Depend. 59 (1), 17–31.

Spire, B., Lucas, G.M., Carrieri, M.P., 2007. Adherence to HIV treatment among IDUs and the role of opioid substitution treatment (OST). Int. J. Drug Policy 18 (4), 262–270.

Strang, J., Manning, V., Mayet, S., Ridge, G., Best, D., Sheridan, J., 2007. Does prescribing for opiate addiction change after national guidelines? Methadone and buprenorphine prescribing to opiate addicts by general practitioners and hospital doctors in England, 1995–2005. Addiction 102 (5), 761– 770.

Thirion, X., Lapierre, V., Micallef, J., Ronfle, E., Masut, A., Pradel, V., Coudert, C., Mabriez, J.C., Sanmarco, J.L., 2002. Buprenorphine prescription by general practitioners in a French region. Drug Alcohol Depend. 65 (2), 197–204.

Trafton, J.A., Minkel, J., Humphreys, K., 2006. Determining effective methadone doses for individual opioid-dependent patients. PLoS Med. 3 (3), e80.

Van Den Berg, C., Smit, C., Van Brussel, G., Coutinho, R., Prins, M., 2007. Full participation in harm reduction programmes is associated with decreased risk for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus: evidence from the Amsterdam Cohort Studies among drug users. Addiction 102 (9), 1454–1462.

Varescon, I., Vidal-Trecan, G., Nabet, N., Boissonnas, A., 2002. Buprenorphine abuse: high dose intravenous administration of buprenorphine. Encephale 28 (5 Pt 1), 397–402.

Vidal-Trecan, G., Varescon, I., Nabet, N., Boissonnas, A., 2003. Intravenous use of prescribed sublingual buprenorphine tablets by drug users receiving maintenance therapy in France. Drug Alcohol Depend. 69 (2), 175–181.

Vignau, J., Duhamel, A., Catteau, J., Legal, G., Pho, A.H., Grailles, I., Beauvillain, J., Petit, P., Beauvillain, P., Parquet, P.J., 2001. Practice-based buprenorphine maintenance treatment (BMT): how do French healthcare providers manage the opiate-addicted patients? J. Subst. Abus. Treat. 21 (3), 135–144.

Walsh, S.L., Preston, K.L., Stitzer, M.L., Cone, E.J., Bigelow, G.E., 1994. Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses. Clin. Pharmacol. Ther. 55 (5), 569–580.

Wesson, D.R., 2004. Buprenorphine in the treatment of opiate dependence: its pharmacology and social context of use in the U.S. J. Psychoactive Drugs (Suppl 2), 119–128.

Wisniewski, B., Perlemuter, G., Buffet, C., 2001. Acute hepatitis following intravenous buprenorphine injection as a substitute drug in a drug-addict. Gastroenterol. Clin. Biol. 25 (3), 328–329.

Zeger, S.L., Liang, K.Y., 1986. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. Biometrics 42 (1), 121–130.

POSTER 1

« Stérifilt®, un outil supplémentaire de réduction des risques pour les injecteurs de drogue : moins de particules pour moins de complications »

Présenté à la conférence

IHRA 2009, Bangkok

Roux P., Keijzer L., Carrieri M.P. "Sterifilt® as an additional harm reduction tool for injection drug users (IDUs): fewer particles for less complication". Harm Reduction 2009: IHRA's 20th International Conference, 2009-04-22, Bangkok, Thaïland. Poster n°785.



Sterifilt® as an additional harm reduction tool for injecting drug users (IDUs): fewer particles for fewer complications

P. Roux[1], L. keijzer[2], M.-P. Carrieri[1]

[1] INSERM U912 (SE4S) / ORS PACA, Marseilles, France.
[2] Apothicom, Paris, France.

Background

Background (1)

- Besides injecting illicit drugs (heroin, cocaine, amphetamines), it is known that drug users divert certain pharmaceutical preparations.
- However, these diverted products are intended for oral and not intravenous administration (barbiturates, methadone, pentazocine).
- The major concern lies with fillers which are necessary for oral administration such as talc, cornstarch, cellulose and crospovidone.

Background (2)

- Tablets are crushed or capsules opened, the resulting powder is mixed with water and the suspension is injected, sometimes after being heated.
- Most fillers are insoluble: their particles are introduced into the vascular circulation and then move into the pulmonary system (talc, cornstarch).
- In addition to local complications due to infections and vascular problems at the site of injection, one of the serious consequences is lung emboli.

Background (3)

- To reduce these harmful consequences, drug users have been encouraged to use filters, most often a piece of cigarette filter or a piece of cotton wool.
- Sterifilt® has been invented to substitute these makeshift filters which may be unsafe.
- It may constitute an additional tool for harm reduction (including HCV risk reduction) paraphernalia, as it filters virtually no active drug and has single use properties.
- Sterifilt® is distributed in the majority of the French harm reduction programs, as well as some programs in other countries.

Background (4)

- Although easy access to Subutex® (buprenorphine) (BUP) has led to a reduction in HIV prevalence among IDUs and in deaths from overdose, its sublingual tablet formulation, containing starch, is known to be diverted by injection.
- Generic types of buprenorphine in sublingual tablet form are diverted to the same extent as the brand drug but the risk induced by their intravenous use is potentially higher, due to the presence, besides starch, of talc among tablet fillers.

Objectives

To assess the **effectiveness of Sterifilt®** (filter pore size=10µm) versus no filtration, in terms of particle reduction of solutions of dissolved generic buprenorphine tablets, Ritaline tablets and cornstarch.

Methods

Methods (1)

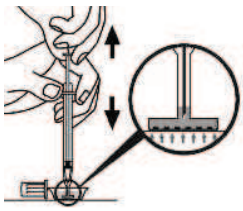
Each solution was prepared with harm reduction paraphernalia (as drug users may do) using the following products :

- 30,5mg of cornstarch
- 1 tablet of buprenorphine 8mg
- 1 tablet of Ritaline

} Dissolved in 0,7ml of pure water in a stericup (sample 1)

Methods (2)

- With a 1cc syringe (approximately 0,7ml), we drew up a sample of each solution using Sterifilt® (amidSF, ritaSF or bupSF) or without filtration (amidNF, ritaNF or bupNF)
- We added 10ml of pure water to 0.5ml of sample 1 (sample 2)
- We drew up a sample of 0.1ml of this latter solution and added 100ml of pure water (sample 3)
- We counted the number of particles (x) in a sample of 3ml of the 100ml solution of sample 3 using a particle counter (Liquid Syringe Sampler 3000A/HIAC/ROYCO)
- We calculated the number of particles (p) contained in the sample 1 : p=x/0.024



Methods (3)

1. Dissolution

Prepare powder of each product (crushing tablet or weighing powder) → Dissolved powdered drug in 0.7ml pure water (sample 1) → Draw up sample 1 with a syringe using Sterifilt (SF) or not (NF)

2. Dilution

Draw up 0.5ml of sample 1 → Dilute with 10ml with pure water (sample 2) → Take 0.1ml of sample 2 → Dilute sample 2 with 100ml of pure water (sample 3)

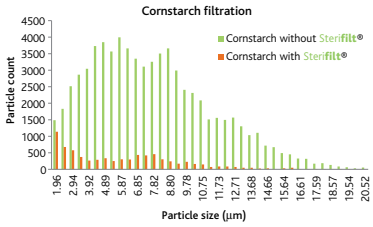
3. Particle count

Take 3 samples of 3 ml from sample 3 → Particle count in each 3 ml sample → Particle count in sample 3

Results

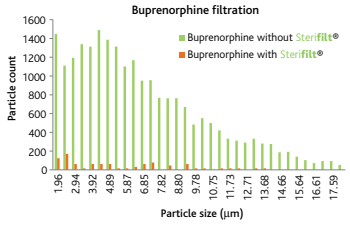
Results (1)

Figure 1. Number of particles according to particle size (µm) without filtration and after filtration with Sterifilt®



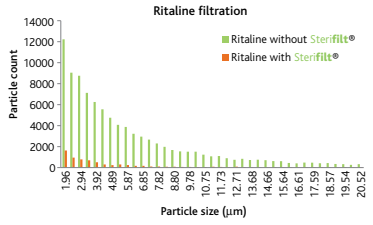
Results (2)

Figure 2. Number of particles according to particle size (µm) without filtration and after filtration with Sterifilt®



Results (3)

Figure 3. Number of particles according to particle size (µm) without filtration and after filtration with Sterifilt®



Conclusion

Conclusion (1)

- Preliminary results indicate that Sterifilt® significantly reduces the amount and size of those particles responsible for major harm to drug users.
- Although today there is an increase in drug use by sniffing, intravenous drug use, especially in drug opioid dependent individuals, is very prevalent.
- Harm reduction interventions are necessary to prevent pulmonary complications.
- Promoting Sterifilt® as a useful and effective element of harm reduction paraphernalia should be encouraged.

Conclusion (2)

- Deaths from pulmonary complications due to inject practices have been documented in literature only wit case reports (since 1950).
- Further studies on fillers' effects and potential divers must be implemented to help prevent such risks (d safety assessment)
- Implementation of Sterifilt® in HR programs should progressive and accompanied by training of drug work and drug users.

Acknowledgments • We would like to thank all those who made it possible to present these results: • All drug users who shared their own experiences of injecting practices • The CEREGE which permitted us to carry out our experiments

ARTICLE 5

« Sniffing de buprénorphine en réponse à des soins inadéquats chez des patients substitués par la buprénorphine en médecine de ville : résultats de l'enquête Subazur dans le sud-est de la France »

Publié dans

Addictive behaviors

Roux P., Villes V., Bry D., Spire B., Feroni I., Marcellin F., Carrieri M.P. (2008). "Buprenorphine sniffing as a response to inadequate care in substituted patients: results from the Subazur survey in south-eastern France." Addict Behav 33(12): 1625-9.

Addictive Behaviors 33 (2008) 1625–1629

Contents lists available at ScienceDirect

Addictive Behaviors

Short communication

Buprenorphine sniffing as a response to inadequate care in substituted patients: Results from the Subazur survey in south-eastern France

Perrine Roux [a,b,c,*], Virginie Villes [a,b,c], Didier Bry [e], Bruno Spire [a,b,c], Isabelle Feroni [a,c,d], Fabienne Marcellin [a,b,c], M. Patrizia Carrieri [a,b,c]

[a] INSERM, U912 (SE4S), Marseille, France
[b] Université Aix Marseille, IRD, UMR-S912, Marseille, France
[c] ORS PACA, Observatoire Régional de la Santé Provence Alpes Côte d'Azur, Marseille, France
[d] Université de Nice Sofia Antipolis, France
[e] Réseau de santé toxicomanie du Vaucluse Retox 84, France

ARTICLE INFO

Keywords:
Buprenorphine
Sniffing
Primary care
Diversion
Opioid substitution treatment

ABSTRACT

Background: Despite the safety profile of buprenorphine, which makes this treatment highly acceptable for many countries, the risk of its diversion raises several public health and drug policy concerns. Although buprenorphine injection has been investigated quite extensively, diversion by sniffing has been overlooked. The Subazur survey gave us the opportunity to identify factors associated with buprenorphine sniffing in patients receiving buprenorphine in primary care.

Methods: We studied a population of 111 stabilized patients receiving office-based buprenorphine in south-eastern France. The design of the study consisted of two longitudinal assessments by phone interviews (at enrolment and 6 months later) detailing patients' socio-demographic characteristics, addictive behaviors, treatment experience and general health status. We used a logistic regression based on generalized estimating equations (GEE) to identify factors associated with buprenorphine sniffing at any interview.

Results: Among the 111 interviewed subjects, 33 (30%) patients reported sniffing buprenorphine after having initiated treatment. After multivariate analysis, 4 variables remained significantly associated with buprenorphine sniffing: not living in a stable relationship, having had only one or no parents during childhood, a history of drug sniffing and dissatisfaction with buprenorphine treatment.

Conclusions: Our findings underline the need to address these patients to appropriate social and mental services as well as diversifying therapeutic options, in order to provide them with adequate care and minimize diversion. The issues highlighted in the study reflect the need for recommendations for physicians prescribing OST in primary care to consider buprenorphine diversion during treatment more as non-adherence behavior than an abuse.

© 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

In France, the most prescribed opioid substitution treatment (OST) for injecting drug users (IDUs) is buprenorphine (Subutex®) (Vignau et al., 2001). While large-scale diffusion of buprenorphine has contributed to a decrease in HIV prevalence among IDUs (Duburcq, Charpak, Blin, & Madec, 2000), there is also an associated increased risk of its diversion. Different forms of buprenorphine diversion have appeared, including for example inappropriate medical uses such as intravenous or intra-nasal use (sniffing).

* Corresponding author. 23 rue Stanislas Torrents, 13006 Marseille, France. Tel.: +33 496102876; fax: +33 496102899.
E-mail address: p.roux@marseille.inserm.fr (P. Roux).

0306-4603/$ – see front matter © 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.
doi:10.1016/j.addbeh.2008.07.018

To date, the common attitude has been to label any use of a substitution treatment different than the prescribed mode of administration as "illicit use" or "abuse" (Cicero et al., 2007; Stimmel, 2007). However, such diversion can also occur within a medical context among patients receiving substitution treatment and in this case may reflect a problem of inadequate care. The various non-medical routes of buprenorphine administration deserve closer investigation in order to help characterize individuals at risk and prevent the underlying causes. Previous studies exploring factors related to buprenorphine injection have already shown that inappropriate dosages of buprenorphine can influence buprenorphine injection (Vidal-Trecan, Varescon, Nabet, & Boissonnas, 2003). Studies documenting buprenorphine sniffing are sparse and none has yet focused on its possible predictors.

Data from the Subazur survey enrolling patients receiving buprenorphine in primary care, gave us the opportunity to determine to what extent the social context and pre-treatment mode of drug use can influence buprenorphine sniffing in individuals receiving office-based buprenorphine and whether diversion by sniffing concerns patients who also divert buprenorphine by injection.

2. Materials and methods

2.1. Data collection

In 2004, a longitudinal survey was conducted among patients receiving office-based buprenorphine from a total of 32 physicians located in south-eastern France (Bouches-du-Rhône and Vaucluse). The major criterion for patients' inclusion in the survey was to have been receiving buprenorphine for at least 3 months. One hundred and eleven subjects were enrolled between October and December 2004 and were interviewed by phone both shortly after the enrollment visit and 6 months later. Only 75 of the initial 111 patients were interviewed on the second occasion as the remaining 36 could not be reached.

Data were collected by professionally trained interviewers and included socio-demographic and medical information concerning the period before and during buprenorphine treatment. At each of the two phone interviews, the study questionnaire documented addictive behaviors, buprenorphine diversion (sniffing or injection) and information about the then current buprenorphine treatment (prescribed dosage, patient's perception on dosage adequacy and satisfaction with the treatment). Each patient's history of substance use was assessed using the Addiction Severity Index (ASI). The CAGE questionnaire was used to screen for alcohol dependence at the time of the interview (Mayfield, McLeod, & Hall, 1974) and the CES-D to measure depressive symptoms (Fuhrer, Rouillon, & Lellouch, 1986).

Buprenorphine sniffing during the course of treatment was defined at any interview as reporting to have sniffed buprenorphine after treatment initiation or reporting buprenorphine sniffing during the 30 days prior to the interview. All patients (N=111) and their interviews (N=186) were included in the analyses.

2.2. Statistical methods

The possible predictors of buprenorphine sniffing were assessed using a logit model based on generalized estimating equations (GEE) (Zeger & Liang, 1986) over all the interviews. This approach was used in order to study factors associated with reporting buprenorphine sniffing at any interview, while taking into account the correlation existing between repeated measures for the same individuals (Carlin, Wolfe, Coffey, & Patton, 1999). We used an unstructured covariance matrix to model the correlation between repeated measures. Variables with p values <0.25 in the univariate analysis were considered eligible for the final model, which was built using a forward procedure, based on the log-likelihood ratio-test. All the analyses were performed using Stata 9.0.

3. Results

Table 1 shows the description of the addictive profile of patients at baseline and Table 3 the socio-demographic characteristics. Among the 111 patients enrolled in the study, 33 (30%) reported buprenorphine sniffing after having started treatment initiation.

Table 1
Addictive profile of patients at baseline (M0)

	N (%)
Buprenorphine sniffing [a]	33 (30)
Buprenorphine injection [a]	36 (32)
Heroine dependence [b]	85 (77)
Cocaine dependence [b]	14 (13)
Alcohol dependence [b]	9 (8)
Alcohol dependence (CAGE) [c]	27 (24)
Experience of overdose	26 (24)
Suicide ideation or attempts	44 (40)
Poly-drug dependence [d]	21 (19)
Time in years since the first drug injection (of any drug) (Median [IQR])	18 [13;24]

[a] Since buprenorphine initiation.
[b] Before starting buprenorphine.
[c] In the year prior to the visit.
[d] Two or more non prescribed drugs.

Table 2
Different buprenorphine diversion practices since buprenorphine initiation at baseline

	No buprenorphine sniffing	Buprenorphine sniffing	Total
No buprenorphine injection	54	21	75
Buprenorphine injection	23	12	35
Total	77	33	110

Twelve of those 33 also reported it at the second interview. Overall therefore, this behavior was reported in 45 of the total 186 interviews carried out. The outcome variable compared these 45 interviews where the event was reported with the remaining 141 interviews where it was not.

Table 3
Factors associated with buprenorphine sniffing in patients receiving office-based buprenorphine

	No. of interviews (%)	OR [95%CI]	*p*-value	Adjusted OR[95%CI]	*p*-value
Median age at baseline [a]	38 [34; 42]	0.88 [0.81–0.94]	$< 10^{-3}$		
Gender					
Male	124 (67)	1			
Female	62 (33)	1.3 [0.6–2.9]	0.57		
Having child(ren) [b]					
Yes	94 (52)	1			
No	87 (48)	2.2 [1.0–5.0]	0.05		
High school certificate [b]					
Yes	54 (34)	1			
No	106 (66)	2.2 [0.9–5.1]	0.08		
Living in a stable relationship [b]					
Yes	84 (47)	1		1	
No	96 (53)	2.5 [1.1–6.0]	0.03	3.6 [1.3–9.6]	0.01
Stable housing					
Yes	165 (92)	1			
No	15 (8)	0.9 [0.3–2.7]	0.82		
Owner or renter of her/his home [b]					
Yes	160 (88)	1			
No	22 (12)	3.3 [1.4–8.3]	0.009		
Heroin dependence at treatment initiation [b]					
No	45 (24)	1			
Yes	140 (76)	2.8 [0.9–8.9]	0.08		
Cocaine dependence at treatment initiation					
No	160 (86)	1			
Yes	25 (14)	1.4 [0.5–4.3]	0.56		
History of sniffing [c, b]					
No	98 (53)	1		1	
Yes	87 (47)	5.6 [2.3–13.7]	$<10^{-3}$	7.7 [2.7–21.9]	$<10^{-3}$
Treatment satisfaction [b]					
Satisfied	160 (88)	1		1	
Unsatisfied	21 (12)	2.5 [1.0–6.1]	0.05	3.4 [1.2–10.0]	0.02
Perceiving their dosage as inadequate					
No	154 (86)	1			
Yes	26 (14)	0.9 [0.4–2.3]	0.91		
Suicide ideation or attempts [c, b]					
No	109 (59)	1			
Yes	77 (41)	1.7 [0.7–3.8]	0.21		
Unsanctioned use [c, b]					
No	82 (44)	1			
Yes	104 (56)	2.2 [1.0–5.0]	0.06		
Childhood with one or no parents [b]					
No	94 (51)	1		1	
Yes	92 (49)	4.0 [1.6–10.0]	0.003	3.2 [1.2–8.4]	0.02
Median [IQR] dosage of buprenorphine prescribed (mg) [a]	6 [2; 12]	1.00 [0.94–1.06]	0.98		
Alcohol dependence (CAGE in the previous year)					
No	149 (80)	1			
Yes	37 (20)	1.4 [0.7–3.2]	0.36		
Median [IQR] Time since the first injection (of any drug) (years) [a, b]	18[13; 24]	0.94 [0.90–0.98]	0.003		

Crude and adjusted OR using GEE logit model (Subazur Study, $N = 111$ patients, 186 interviews).
[a] Per 1 unit increase.
[b] Eligible for the multivariate model ($p < 0.25$).
[c] During lifetime.

Thirty six patients (32%) reported buprenorphine injection after having started treatment initiation. Overall twelve patients (11%) reported having practiced both injection and sniffing. The joint distribution of these practices is presented in Table 2.

Table 3 reports crude and adjusted OR estimates of factors associated with reporting buprenorphine sniffing during the course of treatment. After the multivariate analysis, four of these factors remained associated: not living in a stable relationship OR|95%CI]=3.6[1.3–9.6], having spent their childhood with only one or no parents OR|95%CI]=3.2[1.2–8.4], having a history of drug sniffing OR|95%CI]=7.7[2.7–21.9] and being dissatisfied with buprenorphine treatment OR|95%CI]=3.4[1.2–10.0]. Interestingly, the lack of at least one parent during childhood was strongly associated with cocaine dependence at treatment initiation ($p<0.05$).

4. Discussion

Though buprenorphine diversion by sniffing has already been documented for more than a decade (Strang, 1991), this is the first study which explores factors associated with buprenorphine sniffing among patients receiving office-based buprenorphine.

With the increase in intra-nasal drug use during these last years (Frank, 2000; Verthein, Haasen, Prinzleve, Degkwitz, & Krausz, 2001), we are now aware of the fact that this mode of administration can incur health injuries (Blaise, Vanhooteghem, & de la Brassinne, 2007; Decelle, Cosyns, Georges, Jadoul, & Lefebvre, 2007) and viral infections (Koblin, Factor, Wu, & Vlahov, 2003). Identifying predictors of buprenorphine sniffing may be central to pinpointing individuals at risk more effectively.

Our findings showed that patients who reported buprenorphine sniffing were younger, less likely to have a stable relationship, had spent their childhood with only one or no parents and finally reported being dissatisfied with buprenorphine treatment.

There are two possible explanations for the association between a history of sniffing and buprenorphine sniffing. The persistence of sniffing can be either the expression of the dependence on the act or the need to experience the same effects of the drugs sniffed before treatment, in particular for those used to sniffing heroin. Patients dependent on heroin or cocaine by sniffing are known to have different characteristics (Barrio et al., 2001). Moreover there has been an increased use of heroin sniffing among young people in recent years (Eaves, 2004) which may be due to the effect of harm reduction campaigns (Van Ameijden & Coutinho, 2001). However buprenorphine is not recognized as a major therapeutic option for cocaine dependent individuals (Schottenfeld et al., 2005; Strain, Stitzer, Liebson, & Bigelow, 1994). Our results are consistent with others which show that sniffers encounter greater difficulty than injectors in finding adequate treatment for their dependence. As already shown in a previous paper (Roux et al., 2008), the present study highlights the fact that buprenorphine sniffing does not share the same determinants as buprenorphine injection, since in the present study buprenorphine injectors were more likely to have a longer history of opioid use and severe depression. As each mode of buprenorphine diversion has a specific pattern of risk factors, the manner in which the treatment is diverted can give important indications to physicians about the patients' specific care needs.

Interestingly, those in our study who spent their childhood with one or no parents were at a higher risk of sniffing buprenorphine. The relationship between childhood trauma and drug use, cocaine in particular, has already been highlighted in previous research (Cicchetti & Toth, 2005; Kosten, Miserendino, & Kehoe, 2000). It is possible that diversion of buprenorphine by sniffing in patients who had a lack of parental support during childhood may better reflect patients with a history of cocaine use, something which may have been underreported in the interviews.

Taken together, these results indicate that patients receiving buprenorphine in primary care and who practice sniffing constitute a specific population which may be dissatisfied with their treatment. Consequently they may require different clinical management and/or a different substitution treatment. In order to confirm this, further studies will be necessary to determine if they show a response to different treatments and which treatment could be the most efficient. These issues highlight the need for recommendations also for physicians prescribing OST in primary care in order to bring about a multidisciplinary and more patient-centered approach. In order to provide adequate care and minimize diversion, steps should be taken to prompt physicians to investigate the various modes of buprenorphine administration more thoroughly and to address patients to appropriate social and mental services.

Competing interests

All authors declare that they have no conflicts of interest.

Funding source

This study was funded by the interministerial mission against drugs and drug dependence (MILDT).

Acknowledgements

This study was funded by the interministerial mission against drugs and drug dependence (MILDT). Special thanks must be addressed to all physicians who were involved in this work and to all patients who took part in this study.

References

Barrio, G., De La Fuente, L., Lew, C., Royuela, L., Bravo, M. J., & Torrens, M. (2001). Differences in severity of heroin dependence by route of administration: The importance of length of heroin use. *Drug and Alcohol Dependence*, *63*(2), 169–177.

Blaise, G., Vanhooteghem, O., & de la Brassinne, M. (2007). Cocaine sniffing-induced lesions. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, *21*(9), 1262–1263.
Carlin, J. B., Wolfe, R., Coffey, C., & Patton, G. C. (1999). Analysis of binary outcomes in longitudinal studies using weighted estimating equations and discrete-time survival methods: Prevalence and incidence of smoking in an adolescent cohort. *Statistics in Medicine*, *18*(19), 2655–2679.
Cicchetti, D., & Toth, S. L. (2005). Child maltreatment. *Annual Review of Clinical Psychology*, *1*, 409–438.
Cicero, T. J., Dart, R. C., Inciardi, J. A., Woody, G. E., Schnoll, S., & Munoz, A. (2007). The development of a comprehensive risk-management program for prescription opioid analgesics: Researched abuse, diversion and addiction-related surveillance (RADARS). *Pain Medicine*, *8*(2), 157–170.
Decelle, L., Cosyns, J. P., Georges, B., Jadoul, M., & Lefebvre, C. (2007). Acute interstitial nephritis after cocaine sniffing. *Clinical Nephrology*, *67*(2), 105–108.
Duburcq, A., Charpak, Y., Blin, P., & Madec, L. (2000). [Two years follow-up of a heroin users cohort treated with high dosage buprenorphine. Results of the SPESUB study (pharmacoepidemiologic follow-up of general practice Subutex)]. *Revue d'Epidemiologie et de Sante Publique*, *48*(4), 363–373.
Eaves, C. S. (2004). Heroin use among female adolescents: The role of partner influence in path of initiation and route of administration. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, *30*(1), 21–38.
Frank, B. (2000). An overview of heroin trends in New York City: Past, present and future. *Mount Sinai Journal of Medicine*, *67*(5–6), 340–346.
Fuhrer, R., Rouillon, F., & Lellouch, J. (1986). Diagnostic reliability among French psychiatrists using DSM-III criteria. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *73*(1), 12–16.
Koblin, B. A., Factor, S. H., Wu, Y., & Vlahov, D. (2003). Hepatitis C virus infection among noninjecting drug users in New York City. *Journal of Medical Virology*, *70*(3), 387–390.
Kosten, T. A., Miserendino, M. J., & Kehoe, P. (2000). Enhanced acquisition of cocaine self-administration in adult rats with neonatal isolation stress experience. *Brain Research*, *875*(1–2), 44–50.
Mayfield, D., McLeod, G., & Hall, P. (1974). The CAGE questionnaire: Validation of a new alcoholism screening instrument. *American Journal of Psychiatry*, *131*(10), 1121–1123.
Roux, P., Villes, V., Blanche, J., Bry, D., Spire, B., Feroni, I., & Carrieri, M. P. (2008). Buprenorphine in primary care: Risk factors for treatment injection and implications for clinical management. *Drug and Alcohol Dependence*. doi:10.1016/j.drugalcdep.2008.03.025
Schottenfeld, R. S., Chawarski, M. C., Pakes, J. R., Pantalon, M. V., Carroll, K. M., & Kosten, T. R. (2005). Methadone versus buprenorphine with contingency management or performance feedback for cocaine and opioid dependence. *American Journal of Psychiatry*, *162*(2), 340–349.
Stimmel, B. (2007). Buprenorphine misuse, abuse, and diversion: When will we ever learn? *Journal of Addictive Diseases*, *26*(3), 1–3.
Strain, E. C., Stitzer, M. L., Liebson, I. A., & Bigelow, G. E. (1994). Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. *American Journal of Psychiatry*, *151*(7), 1025–1030.
Strang, J. (1991). Abuse of buprenorphine (Temgesic) by snorting. *BMJ*, *302*(6782), 969.
Van Ameijden, E. J., & Coutinho, R. A. (2001). Large decline in injecting drug use in Amsterdam, 1986–1998: Explanatory mechanisms and determinants of injecting transitions. *Journal of Epidemiology and Community Health*, *55*(5), 356–363.
Verthein, U., Haasen, C., Prinzleve, M., Degkwitz, P., & Krausz, M. (2001). Cocaine use and the utilisation of drug help services by consumers of the open drug scene in Hamburg. *European Addiction Research*, *7*(4), 176–183.
Vidal-Trecan, G., Varescon, I., Nabet, N., & Boissonnas, A. (2003). Intravenous use of prescribed sublingual buprenorphine tablets by drug users receiving maintenance therapy in France. *Drug and Alcohol Dependence*, *69*(2), 175–181.
Vignau, J., Duhamel, A., Catteau, J., Legal, G., Pho, A. H., Grailles, I., Beauvillain, J., Petit, P., Beauvillain, P., & Parquet, P. J. (2001). Practice-based buprenorphine maintenance treatment (BMT): How do French healthcare providers manage the opiate-addicted patients? *Journal of Substance Abuse Treatment*, *21*(3), 135–144.
Zeger, S. L., & Liang, K. Y. (1986). Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics*, *42*(1), 121–130.

ARTICLE 6 (vulgarisation)

« L'OICS, ennemi de la RdR ?»

Publié dans

Swaps

Roux P. et Carrieri M.P. L'OICS : ennemi de la Réduction des Risques ? Swaps 2008 (51) :p.12-14.

Santé
Réduction des Risques
Usages de Drogues

SWAPS nº 51

Commentaire

L'OICS, ennemi de la RdR ?

par Perrine Roux et Patrizia Carrieri
Inserm U912, ORS PACA, Marseille

Aujourd'hui, peu de monde imagine à quel point le contrôle international des drogues et des substances dites "psychotropes" se trouve aux mains d'une poignée de personnes. Certes, on pourrait être rassuré de les savoir sous la responsabilité des Nations Unies, mais les récentes déclarations de l'Organe international de contrôle des stupéfiants (OICS, ou INCB en anglais) confirment son aveuglement face aux acquis de la réduction des risques.

Le contrôle international de drogues

Le contrôle international des drogues est passé sous la responsabilité des Nations Unies après la seconde guerre mondiale. Trois conventions ont été élaborées sous les auspices de la Ligue des Nations. La Convention unique sur les stupéfiants (1961) a tracé les fondements sur lesquels reposent les mécanismes de contrôle actuels. Cette convention concernait alors les substances d'origine végétale telles que l'opium, l'héroïne, la cocaïne et le cannabis. En 1971, la Convention sur les substances psychotropes étendit le contrôle à un grand nombre de produits, souvent utilisés à des fins médicales, mais qui font l'objet d'abus et de détournement vers le marché illicite. En 1988, la Convention des Nations Unies contre le trafic illicite des stupéfiants et des substances psychotropes élargit les contrôles à l'ensemble de la chaîne des marchés, du contrôle des matières premières aux mesures pour prévenir le blanchiment d'argent.

L'Organe international de contrôle des stupéfiants (OICS)

Aujourd'hui, le contrôle des stupéfiants et des substances psychotropes est placé sous l'égide d'un organe des Nations Unies, l'International Narcotics Control Board (INCB), ou Organe international de contrôle des stupéfiants (OICS). Chargé de l'application des conventions des Nations Unies sur les drogues, ce bureau constitué de 13 membres est indépendant et ne tient pas compte des autres priorités de l'ONU telles la lutte contre la pandémie VIH et la réduction de risques (RdR).

Signée par 183 Etats, la Convention unique de 1961 édicte que *"les parties envisageront avec une attention particulière l'abus des stupéfiants et prendront toutes les mesures possibles pour le prévenir et pour assurer le prompt dépistage, le traitement, l'éducation, la post-cure,*

la réadaptation et la réintégration sociale des personnes intéressées". Ainsi, le rôle de l'OICS est de contrôler l'utilisation des substances pouvant faire l'objet d'abus ou de détournement (stupéfiants et autres substances psychotropes) tout en permettant leur mise à disposition à des fins médicales et scientifiques.

En 1993, l'OICS a décrété que les programmes de réduction des risques pouvaient constituer une partie de la stratégie globale de réduction de la demande, mais qu'ils ne devaient pas être mis en œuvre aux dépens - ou considérés comme des substituts à d'autres politiques importantes (telles que la prévention) de réduction de la demande de produits illicites. Cependant, l'interprétation des textes des conventions faite récemment par l'OICS inspire de sérieuses inquiétudes[1]. Alors qu'il est censé veiller à la bonne application des règles concernant les drogues, cet organe s'éloigne en effet de son rôle en cherchant plus à accroître la liste des produits sous contrôle dans une perspective de "tolérance zéro" qu'à anticiper les conséquences en termes d'accès à ces produits utilisés à des fins médicales. A titre d'exemple, l'OICS a proposé la reclassification internationale de la buprénorphine sur la liste des stupéfiants, proposition heureusement rejetée par le comité d'experts sur la dépendance aux drogues de l'OMS en 2006 en raison des bénéfices reconnus de la buprénorphine en termes de prévention du VIH et de réduction de la mortalité associée aux drogues[2]. Afin de contrôler l'abus, l'OICS influe sur les politiques internationales et tend à réduire de manière inquiétante l'accès, non seulement aux traitements de substitution et aux programmes de RdR pourtant reconnus pour leur efficacité en termes de santé publique, mais aussi aux antalgiques opiacés[3] qui jouent un rôle majeur dans le traitement de la douleur. Il prône de plus une politique de plus en plus répressive sur le contrôle des drogues dont les conséquences directes peuvent se mesurer par le nombre d'arrestations et d'incarcérations, une augmentation du VIH[4] et des overdoses[5].

Dans un article récemment paru dans *The Lancet*, Joanne Csete et Daniel Wolfe exposent comment l'OICS a dérogé à ses missions[1]. En n'opposant aucune sanction à un pays tel que la Russie, où buprénorphine et méthadone sont considérées comme illégales, même dans un cadre médical, le bureau va à l'encontre des principes édictés par la Convention de 1961. De même, l'OICS ne s'est jamais prononcé contre les méthodes de traitement utilisées dans certains pays qui incluent l'incarcération, les travaux forcés voire les électrochocs ou la lobotomie. Au cours de la "guerre aux drogues" menée par la Thaïlande en 2003, plus de 2500 usagers de drogue ont trouvé la mort et 50000 ont été incarcérés. L'OICS n'a pourtant pas hésité à exprimer sa confiance envers le gouvernement thaïlandais, l'encourageant à continuer ses "recherches" en termes de lutte contre la toxicomanie, estimant qu'elles auraient permis de diminuer la consommation de méthamphétamine.

Alors que l'efficacité des approches de RdR est désormais prouvée scientifiquement, l'OICS apparaît ainsi comme un dangereux "totem" des approches répressives, inefficaces et obsolètes. C'est pourquoi Csete et Wolfe plaident dans leur article pour un renouvellement des membres de l'OICS afin d'y associer des personnes favorables à la RdR.

De Galilée à la réduction des risques

L'article de deux experts nord-américains, Dan Small et Ernest Drucker, publié dans *Harm reduction Journal* le 7 mai 2008 établit un parallèle audacieux entre la vision copernicienne de l'univers soutenue par Galilée au XVII^{e} siècle et la politique des drogues qui reconnaît aujourd'hui la RdR comme un outil majeur de prévention[6]. Deux visions du monde s'affrontent au temps de l'Inquisition : l'une, soutenue par l'Eglise, dans laquelle la Terre se

trouve au centre de l'univers, et l'autre où le soleil tient cette place centrale que nous lui connaissons tous aujourd'hui et qui était celle de Galilée. Pourtant, le 22 juin 1633, il est condamné par le Saint-Office à la prison à vie pour avoir soutenu et rédigé la thèse de l'héliocentrisme dans son ouvrage intitulé *Dialogue sur les deux grands systèmes du monde*. Actuellement, à l'instar de la censure exercée au temps de l'Inquisition sur toutes les informations arguant que la Terre tournait autour du soleil, l'usage du terme "réduction des risques" n'est pas autorisé dans les documents du gouvernement fédéral des Etats-Unis, signe d'un déni farouche des réalités locales et des besoins de santé des populations concernées. On perçoit ici un lien entre le contrôle mené par l'OICS et la politique américaine des drogues. Début mars 2008, l'OICS, sous la présidence de Philip Emafo, présentait son nouveau plan de contrôle des stupéfiants et produits illicites, dans lequel il enjoint non seulement aux pays ayant développé des actions innovantes de RdR d'y renoncer mais aussi d'admettre publiquement leur erreur, sous peine d'être accusés d'hérésie en matière de politique contre la drogue. Ironie du sort, à quelques jours d'intervalle, l'académie des sciences pontificales érigeait une statue de Galilée en signe de reconnaissance des erreurs de l'Eglise. Cette riche leçon sur la relation entre croyance et développement du savoir humain n'a manifestement pas été retenue par l'OICS. Porté par des croyances depuis longtemps révolues, celui-ci déploie une violente et dangereuse politique prohibitionniste et fait à son tour preuve d'aveuglement en condamnant les mesures phares de RdR, telles que l'accompagnement à l'injection dans des populations marginalisées et l'accès aux traitements de substitution dans des pays où les épidémies de VIH et d'hépatites ne cessent de croître et tuent chaque année des milliers de personnes.

Le cas français

Avant les années 1990, la France menait une politique proche de celle prônée par l'OICS[7] et présentait des résultats catastrophiques : 40% de prévalence du VIH chez les usagers de drogues et 500 overdoses annuelles, sans parler de la criminalité liée aux drogues. A partir de 1995-96, la France est passée à une politique intégrant la réduction des risques qui a largement démontré son efficacité[8] : impact sur l'épidémie à VIH, réduction des pratiques d'injection et des overdoses...

Le chemin de la réduction des risques a été judicieusement pris, mais de nombreux efforts restent à fournir, tout particulièrement au sein du système pénitentiaire. En matière de législation sur la consommation de drogues, le risque d'un renforcement du système pénal aurait pour conséquence de gonfler les effectifs en milieu carcéral. Or les conditions actuelles de détention en France - surpeuplement des prisons, risques de contamination par le VIH et les hépatites et enfin, absence de programme de réduction des risques - sont dangereuses[9]. La Mildt, organisme chargé de coordonner l'action du gouvernement français dans tous les domaines touchant à la toxicomanie, paraît pourtant emprunter le même chemin que l'OICS, suscitant l'inquiétude de nombreux cliniciens, chercheurs et représentants d'associations, comme en témoigne la prise de position publiée dans *Libération* le 26 mai[10]. Notre système de prise en charge des usagers de drogues est utilisé comme modèle pour des pays nécessitant la mise en œuvre de mesures urgentes pour faire face à l'épidémie VIH. Puisse ce système rester un exemple et le chemin déjà parcouru en matière de réduction des risques ne pas être anéanti par le spectre de l'Inquisition.

---

[1] Csete J, Wolfe D."Progress or backsliding on HIV and illicit drugs in 2008 ?",Lancet, 2008, 371, 9627, 1820-1
[2] ECDD. Buprenorphine (final decision). Geneva, World Health Organization, 2006.

[3] Taylor AL."Addressing the global tragedy of needless pain : rethinking the United Nations single convention on narcotic drugs". J Law Med Ethics, 2007, 35, 4, 556-70, 511.
[4] Friedman SR, Sherman SG. "Public health principles for the HIV epidemic". N Engl J Med, 2006,354,8,877-8; author reply 877-8.
[5] Hammersley R, Cassidy MT, Oliver J."Drugs associated with drug-related deaths in Edinburgh and Glasgow, November 1990 to October 1992". Addiction, 1995, 90, 7, 959-65.
[6] Small D, Drucker E. "Return to Galileo ? The inquisition of the international narcotic control board". Harm Reduct J, 2008, 5, 16.
[7] Carrieri MP, Spire B."The INCB, harm reduction and controlling HIV among injecting drug users in France", Lancet, 2008 (sous presse)
[8] Emmanuelli J, Desenclos JC. "Harm reduction interventions, behaviours and associated health outcomes in France, 1996-2003". Addiction, 2005, 100, 11, 1690-700.
[9] Michel L, Carrieri MP, Wodak A. "Harm reduction and equity of access to care for French prisoners : a review". Harm Reduct J, 2008, 5, 17.
[10] Augé-Caumon M-J, Batel P, Beauverie P, Lhomme J-P, Lowenstein W, Morel A, Bourdillon F, Hefez S, Micheletti P, Rogissart V, Sanchez M, Segas K, Spire B. "Addictions : vingt ans en arrière ?" Libération, 26 mai 2008.

ANNEXE 2 : Contributions scientifiques

CONGRÈS

Congrès THS 9 Toxicomanie-Hépatites-Sida, Biarritz, France.
Poster 1 : « *Retention in opioid substitution treatment (OST) as a major predictor of virological success in HIV-infected patients receiving antiretroviral treatment ».*
Poster 2 : "*The impact of opioid substitution treatments (OST) on self-reported symptoms in individuals HIV-infected through drug use receiving antiretroviral treatment: results from the MANIF 2000 cohort study*".

10ème Journées Nationales d'Infectiologie, **JNI**, Lyon, France.
Communication orale : « *Qualité de vie et VIH : prendre en charge une personne et pas seulement un virus ».*
Poster : « *Facteurs associés à la non observance aux ARV - analyse des 10 années de suivi dans la cohorte APROCO-COPILOTE avec correction du biais induit par les données manquantes ».*

Conférence internationale sur la réduction des risques (20ème) – IHRA (International Harm Reduction Association), Bangkok, Thaïlande.
Communication orale: "*Retention in opioid substitution treatment: a major predictor of long-term virological success in HIV-infected IDUs receiving antiretroviral treatment."*
Poster: "*Sterifilt® as an additional harm reduction tool for injecting drug users (IDUs): fewer particles for fewer complications."*

Conférence internationale sur la réduction des risques (19e) – IHRA (International Harm Reduction Association), Barcelone, Espagne.
Communication orale : "*Perception of inadequate dosage or care as major determinants of buprenorphine injection and sniffing".*

Congrès THS 8 Toxicomanie-Hépatites-Sida, Biarritz, France.
Communication orale : « *Mésusage de la buprénorphine par sniffing et injection : Résultats de l'enquête SUBAZUR ».*

PUBLICATIONS

Protopopescu C, Roux P, Carrieri MP, Katlama C, Collin F, Besnier JM, Chêne G, Raffi F, Spire B, Leport C. Prolonged Medically Recorded Treatment Interruptions among HIV-infected Patients on HAART with Controlled Viremia: When Physicians Have to Juggle between Patient Negotiation and Guidelines. Journal of AIDS.(2009) (in press)

Carrieri MP, Roux P, Cohen J, Ravaux I, Dellamonica P, Protopopescu C , Spire B, Rosenblum A. The impact of methadone and buprenorphine on antiretroviral-related symptoms in opioid-dependent HIV-infected individuals: results from the MANIF 2000 cohort study. Antiviral Therapy. (in reviewing)

Protopopescu C, Raffi F, Roux P, Reynes J, Dellamonica P, Spire B, Leport C, Carrieri MP: Factors associated with non-adherence to long-term highly active antiretroviral therapy: a 10 year follow-up analysis with correction for the bias induced by missing data. J Antimicrob Chemother 2009; 64(3):599-606.

Roux P, Carrieri M.P, Cohen J, Ravaux I, Poizot-Martin I, Dellamonica P, Spire B. Retention in opioid substitution treatment: a major predictor of long-term virological success in HIV-infected IDUs receiving antiretroviral treatment. *Clin Infect Dis* 49(9): 1433-40.

Roux P, Carrieri M.P, Michel L, Fugon L, Marcellin F, Spire B. The burden of psychiatric comorbidities and their screening in HIV-infected women: The role of anxiety symptoms on adherence to HAART (ANRS-EN12-VESPA study). *J Clin Psychiatry* 70(9): 1328-9.

Michel L, Roux P, Cohen J, Carrieri M.P. A French prospective observational study of the treatment of chronic hepatitis C in drug abusers: a commentary. *Gastroenterol Clin Biol* 33(1 Pt 1): 15-6; author reply 16-7.

Roux P, Villes V, Bry D, Spire B, Feroni I, Carrieri M.P. Buprenorphine sniffing as a response to inadequate care in substituted patients: results from the Subazur survey in south-eastern France. *Addictive Behaviors*. 2008; 33(12):1625-9.

Roux P, Carrieri M.P, Villes V, Dellamonica P, Poizot-Martin I, Ravaux I, Spire B. The impact of methadone or buprenorphine treatment and ongoing injection on HAART adherence: evidence from the MANIF2000 cohort study. *Addiction 2008; 103(11): 1828-36.*

Roux P. La mise à mort du Vioxx® : les dessous d'un scandale. *Le Panoptique,* 1er juin 2008. Montréal. Canada.

Roux P & Carrieri M.P. L'OICS : ennemi de la Réduction des Risques ? *Swaps* 2008 (51) :p.12-14.

Roux P, Villes V, Blanche J, Bry D, Spire B, Feroni I, Carrieri MP. "Buprenorphine in primary care: Risk factors for treatment injection and implications for clinical management". *Drug and Alcohol Dependence* 2008,97:105-113.

Mouala C, Roux P, Okome M, Sentenac S, Okome F, Nziengui U, Olivier F, Benjaber K, Rey JL. Assessment of compliance with ARV treatment in Africa. Med Trop (Mars). 2006 Dec;66(6):610-4.

Roux P. « Le rôle essentiel de l'infirmier dans l'aide à l'observance des patients sous traitement antirétroviral » in *Développement et Santé n°173* (2004).

Roux P, Rey JL, Sehonou J, Certain A. « L'observance à un mois des patients VIH inclus dans l'initiative béninoise d'accès aux antirétroviraux ». *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 2004, 143, 19-30.

OUVRAGES

Roux P, Michel L, Lang JP. *Implications des troubles psychiatriques et des addictions sur l'observance et ka qualité de vie des patients coinfectés par le VIH et le VHC. (p.37-43) dans* « Psychiatrie, VIH et hépatite C : Quels enjeux de santé publique ? Quels enjeux pour la psychiatrie ? ». Ed. Elsevier Masson. 2009.

Relecture du livre "L'injection à moindre risque" Apothicom, CILDT 2008, issu de la traduction du livre « The safer injecting briefing » de Derricott J, Hunt N, Preston A.

Roux P. « De l'accès aux antirétroviraux à l'observance des personnes vivant avec le VIH/sida dans le cadre de l'initiative béninoise d'accès aux ARV » *Thèse de Pharmacie-Université de Bordeaux II*, mars 2003.