



Journée de réflexion scientifique 2009

# la qualité de vie dans l'évaluation des stratégies thérapeutiques et de prise en charge du VIH

Lors de l'arrivée des premières combinaisons hautement actives de médicaments antirétroviraux, la qualité de vie n'était pas considérée comme un enjeu de prise en charge thérapeutique. Durant de nombreuses années a persisté l'idée, chez beaucoup de cliniciens notamment, que les effets indésirables dus à ces molécules qui sauvaient la vie de milliers de personnes pouvaient être tolérés, quand bien même ils constituaient une gêne croissante dans la vie quotidienne des patients.

L'évolution des traitements et de la prise en charge d'une maladie en voie de chronicisation nous place aujourd'hui dans une situation très différente. L'apparition de nouvelles molécules et l'importance de l'observance dans un contexte où les personnes sont amenées à commencer de plus en plus tôt un traitement antirétroviral pour un temps sans doute de plus en plus long posent avec une plus grande acuité la question de leur qualité.

Une vision globale de l'ensemble des dimensions de la vie doit aujourd'hui trouver sa pleine place dans la recherche clinique, l'évaluation des médicaments et de la prise en charge, l'élaboration des recommandations en matière de stratégies thérapeutiques et les pratiques des médecins. Le TRT-5 a donc souhaité faire de la qualité de vie un objet de débat public pour mobiliser chercheurs, soignants et autorités de santé.

**GROUPE INTERASSOCIATIF**  
**TRAITEMENTS & RECHERCHE THÉRAPEUTIQUE**

# Sommaire

|                                                                                                                                                                                                                |       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Ouverture. Sibylla Peron .....                                                                                                                                                                                 | p. 1  |
| Regards croisés. Petite histoire de la place de la qualité de vie dans la recherche contre le VIH/sida. Bruno Spire, Franck Barbier .....                                                                      | p. 3  |
| Définition dans la recherche clinique en général et spécifiquement dans la recherche sur le VIH. Martin Duracinsky .....                                                                                       | p. 7  |
| État des lieux des données de qualité de vie disponibles dans la recherche clinique sur le VIH/sida. Thomas Boulet .....                                                                                       | p. 11 |
| Débat avec la salle. Les besoins de recherche en matière de qualité de vie. Bruno Spire, Franck Barbier, Martin Duracinsky, Thomas Boulet .....                                                                | p. 22 |
| Améliorer la qualité de vie des personnes co-infectées VIH et VHC. Perrine Roux .....                                                                                                                          | p. 24 |
| Essai d'implantation d'un projet d'amélioration de la qualité de vie dans un service de néphrologie. Catherine Tourette-Turgis .....                                                                           | p. 26 |
| Table ronde : Comment prendre en compte l'amélioration de la qualité de vie dans la prise en charge médicale courante ? Cécile Goujard, David Friboulet, Gilles Mignot, Philippe Roussard et Marek Korzek..... | p. 28 |
| Évaluation des médicaments, perspectives dans le VIH. Mira Pavlovic.....                                                                                                                                       | p. 36 |
| Place des données sur la qualité de vie dans l'évaluation des médicaments à la HAS. François Meyer .....                                                                                                       | p. 39 |
| Défis d'une évaluation réglementaire de la qualité de vie. Martin Duracinsky .....                                                                                                                             | p. 46 |
| Table ronde : Qualité de vie dans l'évaluation et l'enregistrement des molécules ? Mira Pavlovic, François Meyer, Martin Duracinsky, Alain Leplège .....                                                       | p. 49 |
| Conclusion. Hughes Fischer .....                                                                                                                                                                               | p. 52 |

# Ouverture

Sibylla Peron, Act Up-Paris, TRT-5

## Choix de la thématique

Chaque année la journée scientifique du TRT-5 aspire à traiter un enjeu de la recherche clinique et de la prise en charge des personnes vivant avec le VIH/sida.

Cette année, nous avons choisi d'orienter notre réflexion sur la question de la qualité de vie et de sa prise en compte dans les stratégies thérapeutiques et la prise en charge médicale du VIH.

Nous sommes en effet partis d'un constat : dans le contexte actuel, marqué par la présence de nouvelles molécules, l'efficacité thérapeutique n'est plus le seul critère pour le choix d'un traitement. La prise en compte du critère de la qualité de vie – notamment en termes d'observance et de perspective de maladie à long terme – peut également peser dans le choix du traitement.

## Notion de qualité de vie

Les définitions de la notion de qualité de vie sont multiples et personnelles. Il est pourtant indispensable de cerner ce concept pour pouvoir l'évaluer dans le domaine de la santé.

Nous pouvons premièrement considérer l'approche de l'OMS en 1993 qui définit la qualité de vie « *comme la perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. C'est un concept très large qui peut être influencé de manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales et sa relation aux éléments essentiels de son environnement* ». Cette définition est large mais a le mérite de placer au premier plan la perception de la personne concernée.

Il est nécessaire de considérer la qualité de vie en intégrant la dimension de la maladie et

des traitements : c'est-à-dire de ne pas considérer le malade uniquement d'un point de vue clinique. Il s'agit de percevoir le poids des traitements, de leurs toxicités, le retentissement psychologique et social de la maladie et de son traitement. Rappelons également que la notion de qualité de vie peut être considérée comme un grand ensemble attaché aux sciences sociales (concernant notamment l'étude des conditions de vie) et un sous-ensemble plus spécifique : la qualité de vie liée à la santé (le retentissement d'un traitement et de la maladie elle-même en termes de fonctionnement physique, psychique et social).

## Programme de la journée

Une première séance en « regards croisés » nous permettra d'aborder cette notion de qualité de vie sous deux angles, en abordant le point de vue de la recherche et la perception des malades. Dans cette perspective deux périodes seront abordées : survivre au VIH, vivre avec le VIH.

En 1996, à l'arrivée des trithérapies, l'efficacité et la survie constituaient les principaux enjeux pour beaucoup de cliniciens. Les gênes et les effets indésirables empoisonnant le quotidien n'étaient pas considérés comme un enjeu majeur par rapport au fait de pouvoir rester en vie.

La notion de qualité de vie n'est pourtant pas un concept nouveau et nous en avons beaucoup entendu parler. Le TRT-5 propose aujourd'hui de poser un cadre de réflexion et d'ancrer cette notion spécifiquement dans la recherche clinique et dans la pratique des soins. Nous tenterons donc de cerner les difficultés de l'évaluation de la qualité de vie, de mettre en place une méthodologie, de choisir des outils pertinents pour permettre de la mesurer.

Nous aborderons ensuite la question du traitement de ces données, de leur usage dans la recherche clinique, nous dresserons un état

des lieux des données de qualité de vie dans la recherche clinique sur le VIH/sida.

La dernière partie de la matinée sera consacrée à une mise en perspective de la prise en compte de la qualité de vie dans les soins courants avec notamment la présentation d'exemples tirés d'autres pathologies.

Nous aborderons cet après midi la prise en compte de l'amélioration de la qualité de vie dans la prise en charge médicale, nous verrons comment les recommandations médicales, la pratique du soignant, du médecin peuvent prendre en compte cette dimension. Nous tenterons ensuite de mesurer comment les données de qualité de vie pourraient peser dans le choix de traitement.

Nous terminerons cette journée par l'étude de la prise en compte de la qualité de vie dans l'évaluation des médicaments, des stratégies thérapeutiques et dans l'enregistrement des molécules.

### « La parole des malades »

Pouvoir aujourd'hui parler de qualité de vie, en faire le thème de la journée, c'est aussi grâce à la parole des malades, des personnes séropositives qui ont su se faire entendre, partager leur perception de la maladie et des traitements. Ils ont permis de passer du malade en tant qu'objet clinique au malade en tant que personne, prenant en compte les dimensions relatives à la douleur ou la psychologie.

Les personnes séropositives et les associations ont obtenu de participer aux décisions thérapeutiques. Etre acteur de sa santé, c'est pouvoir savoir tout ce qui modifiera sa vie quotidienne : les traitements, les effets indésirables, les examens, etc.

Cette journée annuelle du 26 juin 2009 marque également les 20 ans d'Act Up. 20 ans de revendications pour et par les malades. 20 ans d'actions qui ont contribué à améliorer la qualité de vie des personnes atteintes. Je tiens à remercier tous les membres du TRT-5 et du comité scientifique pour leur contribution à la préparation de cette journée. [n](#)

# Regards croisés

## Petite histoire de la place de la qualité de vie dans la recherche contre le VIH/sida

Bruno Spire  
Franck Barbier

Bruno Spire est médecin et chercheur en sciences sociales, Unité Inserm 912, équipe « Sciences économiques et sociales, Systèmes de santé et Sociétés », Marseille. Il est également Président de AIDES depuis deux ans et vient d'être réélu dans ces fonctions.

Franck Barbier est le Responsable thérapeutique et santé de AIDES, Pantin.

**Bruno Spire :** Tout d'abord, je vais dresser un historique « à ma façon » de l'intégration aux questions médicales des questions portant sur la qualité de vie, et plus généralement de l'implication des chercheurs en sciences sociales dans ce champ.

Avant l'usage des multithérapies, les médecins n'avaient pas vraiment besoin des chercheurs en sciences sociales, si ce n'est sur les questions de prévention, parce ce qu'ils se sentaient impuissants dans ce domaine. Lorsque les médecins se sentent puissants, ils n'ont que très peu besoin des autres (ceci est un commentaire un peu personnel). Cependant de nombreux chercheurs en sciences sociales travaillaient déjà sur les questions de « vivre avec le VIH/sida » et les questions soulevées en introduction mais les interactions entre cliniciens et chercheurs en sciences sociales étaient rares. La question du « **vivre avec le VIH** » était une problématique peu multidisciplinaire.

Quand les traitements sont arrivés, nous avons pensé que leur efficacité accroîtrait le pouvoir et la puissance des médecins. Mais les médecins eux-mêmes ont constaté que ce n'était pas tout de disposer de traitements très puissants, encore fallait-il qu'ils soient pris. Nous assistions à de nombreux échecs de traitements, dus en particulier aux difficultés rencontrées en matière d'observance thérapeutique. Ces échecs ont interpellé les

soignants dans leur ensemble. Il devenait indispensable d'associer les chercheurs en sciences sociales car les questions centrées sur le « technique » [forme galénique, nombre de comprimés, nombre de prises...] n'appréhendaient pas l'ensemble des problèmes rencontrés.

L'idée de « **vivre avec le vih ET avec les traitements** » est née de ce constat.

L'ANRS a ensuite mis en place des cohortes faisant apparaître l'interaction entre sciences médicales et science sociales. On peut en citer deux. MANIF 2000 : cohorte de personnes infectées par le VIH suite à l'usage de drogues, suivies pendant une dizaine d'années avec recueil de données médicales mais aussi comportementales ou de perceptions. Ces données ont fait l'objet de nombreuses analyses (comportements à risques, observance, qualité de vie). APROCO/COPILOTE : cohorte de patients « de la première génération », traités par multithérapies comprenant une antiprotéase au départ. Là aussi, l'observance et la qualité de vie ont fait partie des variables recueillies au cours du temps.

L'analyse de ces données observationnelles a fourni un certain nombre d'évidences :

■ l'observance n'est pas un « trait d'identité », mais un processus dynamique, qui peut évoluer au cours du temps, les patients pouvant être parfois observants, parfois non observants ;

- ▢ l'observance pendant les premiers mois du traitement est le critère prédictif le plus important du succès thérapeutique à long terme ;
- ▢ l'observance est imprédictible à l'avance mais dépend de l'expérience du patient ;
- ▢ les traitements de substitution sont un élément clé qui favorise l'observance chez les personnes usagères de drogues et toujours dépendantes (MANIF 2000) ;
- ▢ la perception des effets indésirables est un facteur déterminant de l'observance, beaucoup plus que la forme galénique par exemple.

Pour l'infection par le VIH, comme pour n'importe quelle autre maladie chronique, la question de la qualité de vie se pose. Il est nécessaire de considérer de multiples domaines de recherche :

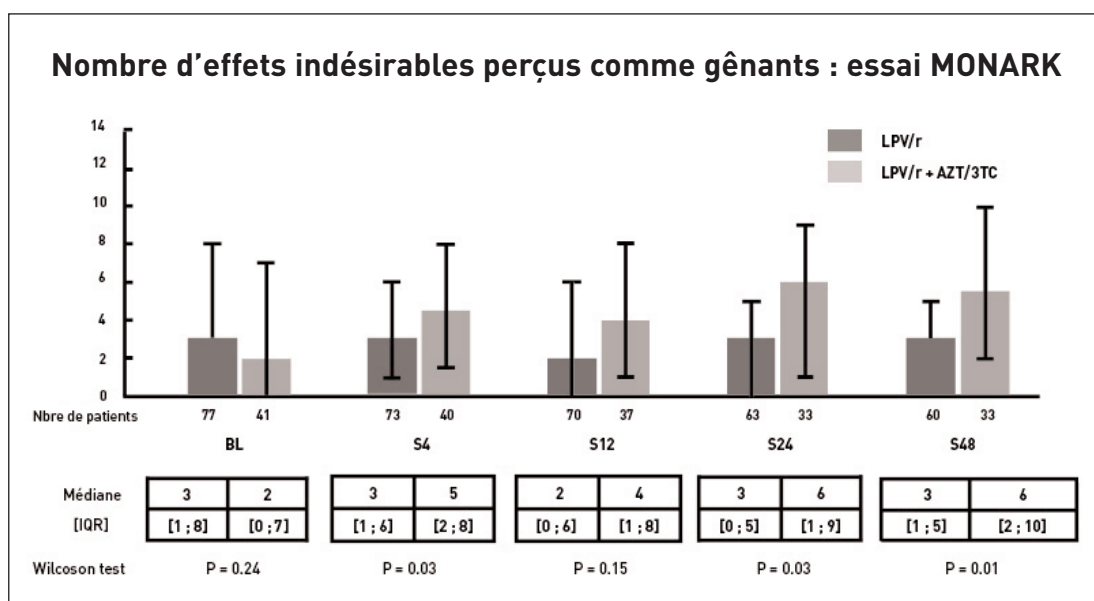
- ▢ le rôle du traitement au milieu de tous les autres paramètres ;
- ▢ le rôle des facteurs sociaux et économiques, sachant par exemple que la précarité influence la qualité de vie ;
- ▢ le rôle des co-morbidités : vivre avec le VIH est compliqué mais vivre avec deux virus peut être encore plus difficile ;
- ▢ le rôle de l'organisation des soins.

Nous n'avons pas, à ce jour, répondu à toutes ces questions, qui font toujours l'objet d'études. Le premier essai dans lequel la qualité de vie a été incluse dans les critères secondaires est l'essai MONARK (voir graphique ci-dessous). Vous constatez la différence entre une

monothérapie (même un peu moins efficace) et une trithérapie. Le nombre d'effets indésirables perçus tout au long de l'essai est significativement plus bas sous monothérapie (Kaletra®) que sous trithérapie (Combivir®).

L'infection au VIH est devenue une « maladie chronique ». Quels sont les facteurs spécifiques au VIH en tant que maladie chronique ? Les discriminations, la révélation du statut sérologique à l'entourage et les questions liées à la sexualité notamment. Ils n'existent pas dans les autres maladies chroniques. Quel est leur impact sur la qualité de vie ? Un certain nombre d'études portant sur la qualité de vie ont montré les effets particulièrement négatifs de la discrimination subie et perçue par les patients, sur la qualité de vie (enquête ANRS-VESPA réalisée en 2003).

En guise de conclusion, je dirai que les questions sur les sciences humaines et sociales ont été soulevées par le corps médical, à cause de l'observance. Aujourd'hui, la qualité de vie est devenue une thématique multidisciplinaire. Les interactions entre sciences humaines et sociales et sciences médicales sur la question du « vivre avec le VIH » sont fréquentes et quasi obligatoires.



**Franck Barbier :** Ma présentation est centrée sur les questions thérapeutiques et de recherche sur la qualité de vie avec un point de vue particulier de militant associatif.

### Un historique rapide

Le premier objectif des soins, des traitements et de la recherche fut d'abord de trouver des solutions pour arrêter la mort. L'objectif était celui de la « quantité de vie ». Dès l'AZT (en monothérapie), de gros problèmes de qualité de vie sous fortes doses se sont posés, menant à des refus de prise. En 1996, la mort commence à reculer, on voit une diminution du nombre de décès, enfin ! A la toute fin des années 1990, très rapidement donc après l'arrivée des thérapies hautement efficaces, les effets indésirables posent de sérieux problèmes, notamment en termes de qualité de vie : lipodystrophies avec Zerit® ou Crixivan®, etc., effets psychiques avec Sustiva®, et d'autres encore.

### Rôle du mouvement associatif : exemple du TRT-5

Lorsque l'on parle d'« effets graves », on pense immédiatement aux décès, aux hospitalisations ou à des séquelles. Mais les « effets graves » dans l'infection par le VIH peuvent aussi trouver leur origine dans la forte dégradation de l'image et l'estime de soi, aux « stigmates » corporels, dans les relations avec les autres, que ce soit dans la vie sociale et l'emploi ou dans la vie affective et sexuelle.

C'est notamment pourquoi le TRT-5 a élaboré et mené pendant plusieurs années un fort plaidoyer pour la recherche, l'accès et la prise en charge des techniques réparatrices des lipoatrophies du visage, à travers l'accès aux produits de comblement comme le New Fill®. Ce travail a finalement permis la prise en charge de ce traitement par l'Assurance maladie.

Ce travail s'est poursuivi pour d'autres parties du corps touchées par les lipoatrophies (fesses et pieds), à travers une enquête menée par le TRT-5, sur une suggestion de la Direction Générale de la Santé, pour mettre en évidence l'importance du nombre de personnes concernées. Les résultats générés sont issus des services concernant le tiers de la file active en France.

Les difficultés de vie avec le VIH et les effets des traitements peuvent avoir des effets « cascade » et cumulatifs au quotidien : fatigue, diarrhées, colère, difficultés dans le cadre professionnel, la vie affective, sexuelle, sociale... Certains effets sont parfois considérés comme « mineurs ». Mais un effet dit « mineur » qui perdure doit être reconnu et pris en charge parce qu'il finit par peser fortement sur la qualité de vie. Des diarrhées qui persistent pendant des semaines ou des mois peuvent finir par affecter de nombreux domaines de la vie. Ceci a également suscité un combat du TRT-5, par exemple concernant l'amélioration de la galénique du Norvir®.

L'exemple de l'EPO (érythropoïétine) montre une alliance synergique entre succès thérapeutique et qualité de vie. Ce traitement permet à la fois de réduire l'anémie dans le traitement de l'infection par le VHC et de soutenir le succès thérapeutique, notamment en conservant les doses optimales de ribavirine.

Je tenais à mentionner cet exemple des combats du TRT-5 car il lie à la fois qualité de vie et efficacité thérapeutique. Ces deux notions sont bien souvent liées, il est important de le souligner.

Le TRT-5 et les associations de lutte contre le sida mènent des actions diversifiées et alertent les laboratoires, les pouvoirs publics, les chercheurs, les experts... c'est-à-dire l'ensemble des acteurs qui concourent au développement des soins et des traitements. C'est au sein de nos associations que nous pouvons évaluer le décalage qu'il peut y avoir parfois entre les résultats des recherches et les constats faits dans le quotidien de la vie. Nous pouvons donc alerter les pouvoirs publics et le monde de la recherche afin qu'ils poussent plus loin leurs travaux sur l'amélioration de la qualité de vie.

**Les recherches sur les médicaments** nécessitent une implication à tous les niveaux et à tous les moments.

En amont, au moment du développement des molécules, les chercheurs doivent prendre en compte la connaissance dont nous disposons sur les effets des médicaments précédents (notamment les effets « de classe » ou de famille thérapeutique), afin de mieux les prévenir. Pendant le traitement, les autorités de santé doivent organiser le signalement continu des effets indésirables. Nous pouvons

citer l'exemple d'une étude pilote menée par l'AFSSaPS pour que les personnes puissent déclarer elles-mêmes les effets indésirables qu'elles éprouvent. Nous observons que ce sont bien souvent les effets liés à la qualité de vie qui sont déclarés par les personnes, contrairement aux effets déclarés par les médecins ou les pharmaciens, qui sont plutôt des effets rares ou graves. Je cite également les PGR (Plans de Gestion des Risques) : un système, assez nouveau, qui doit permettre de « suivre » les médicaments après leur autorisation de mise sur le marché.

Nous avons également besoin de recherches en aval parce qu'une fois que le mal est fait, une fois que les personnes ont des séquelles, il faut trouver des solutions correctrices ou de gestion de ces effets indésirables, permettre leur accès et leur prise en charge, notamment financière.

**Pour assurer une prise en charge plus large et sur le long terme**, il est nécessaire de produire de nouvelles données. J'ai déjà évoqué les « études pilotes » menées avec l'AFSSaPS sur le signalement des effets indésirables par les associations et les personnes elles-mêmes. Les COREVIH, nouvelles instance de référence contre le VIH au niveau régional, sont une opportunité de collaboration renouvelée entre chercheurs, soignants et associations. Les COREVIH devraient par ailleurs désigner un correspondant de l'AFSSaPS en leur sein.

Pour aller plus loin que les COREVIH, à AIDES, nous travaillons depuis plusieurs mois sur l'UNIR+ (UNiversité InterRégionale des personnes séropositives) qui organisera des rencontres entre personnes vivant avec le VIH, chercheurs ou cliniciens, administratifs au niveau central ou régional... afin de produire des recommandations à court ou long terme, notamment en termes de recherche.

**En résumé**, je souhaite mettre en avant quatre points :

1) Le besoin de recherches en « qualité de vie » est continu et doit être soutenu à long terme notamment concernant :

- la qualité de vie dans les recherches interventionnelles ;
- les recherches observationnelles, de « véritables » études post-AMM, qui servent vraiment les besoins des malades et pas forcément le marketing, des PGR ;

- « études pilotes » pour favoriser la prise en compte des besoins déclarés par les malades ;
- des enquêtes du TRT-5, comme observatoire par et pour les personnes, des recherches associatives ;
- des rapports d'activité des COREVIH, qui permettent d'évaluer un certain nombre de besoins avec des critères et des indicateurs ;
- Un Plan Qualité de Vie maladies chroniques 2007/2011.

2) La qualité de vie devrait être une priorité des acteurs de la lutte contre le sida (professionnels et personnes atteintes). Améliorer la qualité de vie et organiser ce travail commun compte parmi nos objectifs.

Un chapitre du Rapport d'experts 2008 s'intitule de façon emblématique « Conditions de vie pour un succès thérapeutique ». Cela montre bien le lien entre les deux et j'insiste à nouveau sur l'impact du vécu, du ressenti et des effets indésirables sur le succès thérapeutique. Cela implique une écoute de la part du médecin, un dialogue entre lui et son patient, parce cela conditionne la confiance qui s'instaurera et donc influencera indirectement l'observance et au final le succès du traitement.

3) La nécessité de porter une plus grande attention à la qualité de vie dans les règles, recommandations et dispositifs. Toutes ces recherches doivent être mises en œuvre. Elles permettraient notamment de nourrir la liste des produits, actes et prestations de la Haute Autorité de la Santé dans le cadre du « 100 % » des ALD (Affections Longue Durée), les PGR (Plans de Gestion des Risques), les recommandations d'experts (ce qui est fait en partie dans le rapport yenil), les pratiques médicales, etc.

4) Enfin, soutenir les programmes d'éducation thérapeutique co-construits par les associations et les soignants ainsi que les actions d'accompagnement menées par les associations, parce que nous avons un rôle essentiel dans l'accompagnement et pour la qualité de vie. C'est un enjeu majeur.

Je termine par une question qui sera abordée partiellement dans la seconde partie de cette journée de réflexion. Les recherches sur et pour la qualité de vie progressent, mais il s'agit désormais de voir où et comment on prend en compte leurs résultats. C'est aussi un terrain de recherche à développer : voir comment ces résultats sont effectivement mis en œuvre. ▫

# Définition

## dans la recherche clinique en général et spécifiquement dans la recherche sur le VIH

Martin Duracinsky

Médecin praticien, attaché au service des maladies infectieuses et de médecine interne de l'hôpital du Kremlin-Bicêtre, groupement hospitalier universitaire Paris Sud.

Le terme de PRO's, « patient-reported outcomes », a été introduit par la FDA (Food and Drug Administration) en 2004 lors de la mise en place de « guidelines » pour l'évaluation de la qualité de vie dans les essais cliniques. Divers critères peuvent être évalués dans les études : les examens cliniques, les données physiologiques, les données rapportées par les soignants et celles rapportées par les patients dont la Qualité de Vie liée à l'état de santé.

Pour la définition de la qualité de vie trois éléments principaux sont à retenir :

- la qualité de vie est subjective : Nous mesurons la perception du patient, pas celle du médecin. Néanmoins, il arrive, de façon exceptionnelle, lorsque les personnes sont handicapées ou âgées, qu'une tierce personne donne des informations sur la qualité de vie du patient ;
- la qualité de vie se mesure idéalement par un auto-questionnaire. Cela nécessite des méthodes standardisées reproductibles dans les diverses cohortes ;
- la qualité de vie est multidimensionnelle avec des éléments minimaux tels que ceux prévus par la définition de l'OMS (physique, psychique et social) auxquels s'ajoutent des critères spécifiques à chaque pathologie.

La qualité de vie se mesure pour plusieurs raisons :

- les cibles thérapeutiques ont changé. Nous sommes de plus en plus dans un contexte de maladie chronique et de population vieillissante ;
- aujourd'hui, les bénéfices thérapeutiques sont rarement curatifs, mais ils prolongent la vie, et ils peuvent améliorer les symptômes, l'état fonctionnel ou la qualité de vie ;

- il existe une faible corrélation entre les faits subjectifs et les faits objectifs ;
- l'impact sur la qualité de vie n'est pas toujours prévisible. Il n'est pas systématiquement corrélé à la gravité de la maladie et n'est pas ce qu'on perçoit ;
- les tests standardisés peuvent être de mauvais indicateurs de la qualité de vie ;
- la perception du médecin et celle du patient diffèrent.

Prenons l'exemple de la douleur : bien que le patient n'ait pas de douleur, le médecin peut être amené à penser l'inverse. Plus grave, le patient a mal mais le médecin peut sous-estimer cette douleur. Nous sommes là sur un concept simple, celui du symptôme. Quand il s'agit d'un concept pluridimensionnel comme la qualité de vie, la perception du médecin est encore plus difficile.

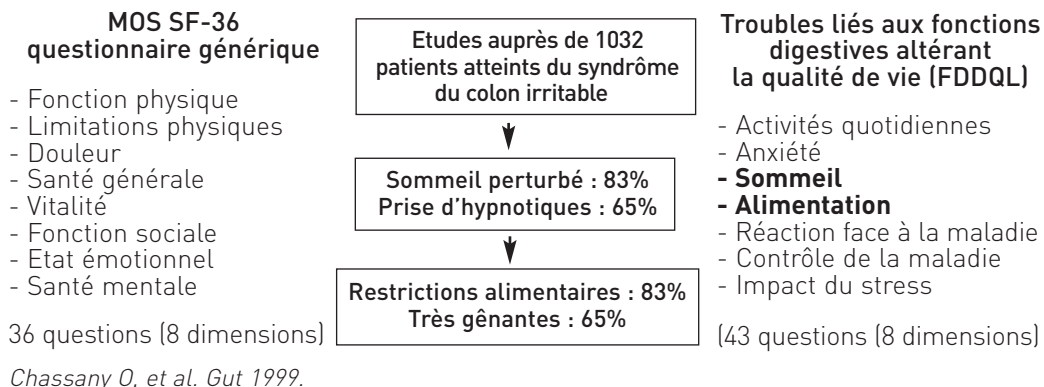
### Outils de mesure (avantages et inconvénients des différents outils)

Il est nécessaire, lorsqu'une étude est montée pour évaluer une action, un médicament ou une stratégie, de bien réfléchir à l'élément que l'on veut mesurer et de chercher l'instrument de mesure correspondant.

Dans le VIH pour mesurer la fatigue nous pourrions choisir un questionnaire spécifique. Nous pouvons penser que certains concepts, comme la fatigue, sont faciles à mesurer. Le sujet est plus complexe dans le cas du VIH où les causes de fatigue peuvent être multiples : stress, anémie, effets indésirables...

Par ailleurs, les facettes de la fatigue peuvent être différentes : manque d'énergie, somnolence, épuisement. Pour mesurer tout ceci, une seule question ne suffit pas.

## Questionnaire HRQOL (qualité de vie liée à la santé) générique ou spécifique ?



## Exemples de questionnaires génériques

| Nom                                                        | Questions | Dimensions | Réponses          |
|------------------------------------------------------------|-----------|------------|-------------------|
| <b>SIP</b> Sickness Impact Profile                         | 136       | 12         | Oui/non*          |
| <b>NHP</b> Nottingham Health Profile                       | 38        | 7          | Oui/non*          |
| <b>SF-36</b> Short-Form 36 (MOS) (Medical outcomes Survey) | 36        | 8          | Échelle de Likert |
| <b>PGWB</b> Psychological General Well-Being               | 22        | 6          | Échelle de Likert |

\* Les réponses binaires ne permettent pas de détecter de petits changements.

## Quelques exemples de questionnaires utilisés

|                     | <b>MOS-HIV</b>                                                                                                                                                                                                                              | <b>AIDS-HAQ</b>                                                                                                                                                      | <b>HOPES</b>                                                                                                  | <b>FACIT (FAHI)</b>                                | <b>HAT-QoL</b>                                                                                              | <b>MQoL-HIV</b>                                                                                                                                                                    | <b>WHOQOL HIV</b>                          |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|                     | Medical Outcomes Study HIV Health Survey                                                                                                                                                                                                    | AIDS-Health Assessment Questionnaire                                                                                                                                 | HIV Overview of problems Situations                                                                           | Functional Assessment HIV specific subscale        | HIV/AIDS Targeted Quality of Life                                                                           | Question.HIV/sida multidimension sur qualité de vie                                                                                                                                | Instrument sida/qualité de la vie de l'OMS |
| <b>Auteur</b>       | <b>Wu A</b>                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Lubeck</b>                                                                                                                                                        | <b>Ganz PA</b>                                                                                                | <b>Cella D</b>                                     | <b>Holmes WC</b>                                                                                            | <b>Smith</b>                                                                                                                                                                       | <b>WHO</b>                                 |
| <b>Année</b>        | <b>1991</b>                                                                                                                                                                                                                                 | <b>1992</b>                                                                                                                                                          | <b>1993</b>                                                                                                   | <b>1996</b>                                        | <b>1988 (1997)</b>                                                                                          | <b>1997</b>                                                                                                                                                                        | <b>2003</b>                                |
| <b>Nb questions</b> | <b>35</b>                                                                                                                                                                                                                                   | <b>116</b>                                                                                                                                                           | <b>103-176</b>                                                                                                | <b>55</b>                                          | <b>34 (76?)</b>                                                                                             | <b>40</b>                                                                                                                                                                          | <b>31</b>                                  |
| <b>Dimensions</b>   | <b>11</b>                                                                                                                                                                                                                                   | <b>8</b>                                                                                                                                                             | <b>5</b>                                                                                                      | <b>6</b>                                           | <b>5</b>                                                                                                    | <b>10</b>                                                                                                                                                                          |                                            |
|                     | Santé générale<br>Perception de la Santé<br>Fonction. physique<br>Fonction. de rôle<br>Fonction. social<br>Fonction. cognitif<br>Douleur<br>Santé mentale<br>Energie/fatigue<br>Problèmes de santé<br>Qualité de vie<br>Transition de santé | Santé générale<br>Perception de la Santé<br>Handicap<br>Fonction. Social<br>Santé mentale<br>Fonction. cognitif<br>Energie/fatigue<br>Douleur<br>Angoisse de maladie | Fonction. physique<br>Fonction. psychosocial<br>Fonction. sexuel<br>Interaction médicale<br>Relation maritale | Functional Assessment of Cancer Treatment (FACT-G) | Fonction. général<br>Crainte / révélation de statut<br>Pbs de santé<br>Pbs financiers<br>Satisfaction / vie | Santé mentale<br>Santé physique<br>Fonction. physique<br>Fonction social<br>Soutien social<br>Statut financier<br>Intimité avec le partenaire<br>Fonction. sexuel<br>Soin médicaux | WHOQOL                                     |
| <b>Basé sur</b>     | SF-36                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                      |                                                                                                               |                                                    | Cancer Rehabilitation Evaluation System (CARES)                                                             |                                                                                                                                                                                    |                                            |

Il faut alors disposer soit d'un questionnaire spécifique sur la fatigue, soit inclure dans le questionnaire pour le VIH des questions spécifiques sur la fatigue.

Dans les publications, il faut parfois se méfier des auteurs qui affirment que la qualité de vie s'est améliorée. Par exemple, pour l'hypertension, si nous regardons en détail les instruments de mesure, nous nous apercevons qu'il s'agit d'une simple liste de questions sur les effets indésirables, auxquelles il faut répondre uniquement par « oui » ou par « non ». On ne peut pas mesurer toute la qualité de vie de cette façon...

Il existe deux grands groupes de questionnaires : les questionnaires génériques et les questionnaires spécifiques. Le premier a pour avantage de pouvoir être utilisé dans plusieurs pathologies et d'être comparé à la population générale. Il peut cependant manquer de spécificité et négliger des concepts importants. C'est un modèle intéressant mais qui reste insuffisant pour évaluer l'impact du VIH.

Si on prend l'exemple d'un questionnaire concernant le syndrome du colon irritable. Ce qui perturbe le patient, ce n'est pas seulement la douleur, c'est aussi la mauvaise qualité de son sommeil, le fait de prendre des hypnotiques et d'avoir des restrictions alimentaires. Pour choisir le questionnaire, il faut donc regarder si le MOS FS-36 pose des questions qui couvrent ces domaines et voir s'il existe également un questionnaire spécifique sur le sommeil et l'alimentation. Dans cette hypothèse, c'est le questionnaire spécifique qui sera choisi.

Nous pouvons noter que le questionnaire MOS-HIV reflète plus l'état de santé que la qualité de vie des personnes. On remarque notamment le manque de questions sur le sommeil, le traitement ou la lipodystrophie.

Le WHOQOL/HIV est présenté comme culturellement universel (Inde, Afrique, Asie, Amérique du Sud, etc.) et multidimensionnel, approchant des questions non spécifiques au VIH et dépendant plus des facteurs externes que de l'état de santé (sécurité, environnement, qualité et sens de la vie, traitements médicaux...).

Actuellement, un nouveau questionnaire nommé « PROQOL HIV » spécifique au VIH dans 8 pays est en cours d'élaboration. Ce questionnaire est validé mais n'est pas encore publié.

Le choix du questionnaire le plus pertinent est important. Dans l'étude espagnole de Blanche, un questionnaire générique avec des dimensions physiques, psychologiques et sociales a conclu que la lipodystrophie n'avait aucun impact sur la qualité de vie... Un mauvais choix de questionnaire peut aboutir à des conclusions aberrantes. Les conséquences de la lipodystrophie sont psychosociales : érosion de l'image et de l'estime de soi, problèmes de relations sociales et sexuelles, dépression... Un décalage peut donc exister entre une mesure génériques et spécifique.

Un questionnaire doit permettre aux patients d'exprimer ses gênes et mettre en évidence un certain nombre de propriétés psychométriques. Si on utilise des questionnaires rédigés dans une autre langue, il est indispensable de suivre une méthodologie reconnue et ne pas se contenter de la simple traduction par un clinicien.

La validation psychométrique permet quant à elle de vérifier :

- ▢ l'acceptabilité (nombre de données manquantes),
- ▢ la **fiabilité** (coefficient de Cronbach),
- ▢ la **validité de construction** (analyse factorielle),
- ▢ la **validité discriminante**,
- ▢ la **validité convergente** du questionnaire (corrélation avec des questionnaires « de référence »).

## Méthodes : validation linguistique

### Traduction langue source --> cible

- Définition conceptuelle de chaque item du questionnaire,
- 2 traductions (professionnels),
- Confrontation des 2 traductions.

### Rétro-traduction

- 3<sup>ème</sup> traducteur professionnel,
- Comparaison avec questionnaire original.

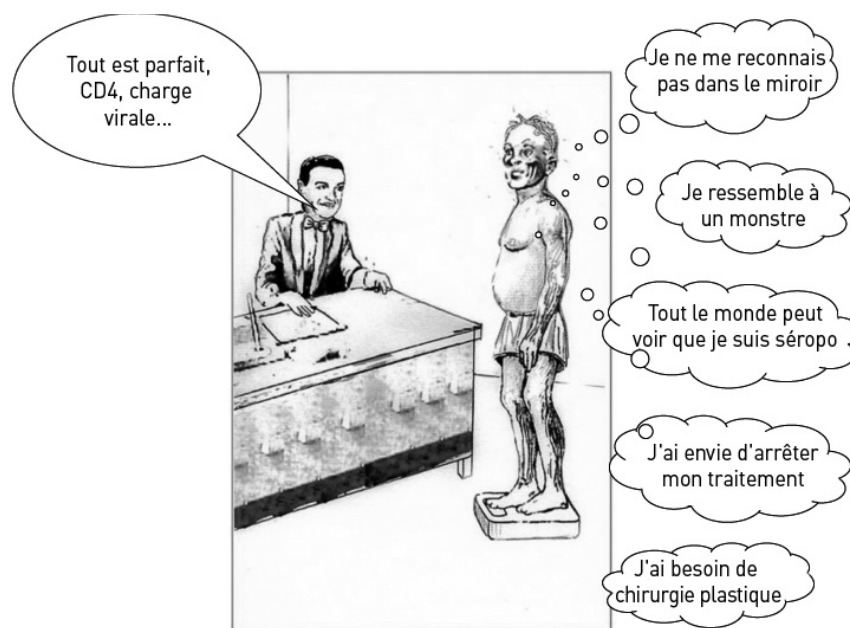
### Version consensuelle

**Test de compréhension** (7 entretiens individuels)

- Remplissage du questionnaire,
- Interprétation de chaque item.

### Version finale

### Relecture finale



### Avenir des outils dans le VIH (nouveaux outils, nouvelles échelles)

Les agences du médicament (FDA, EMA) commencent à s'intéresser aux « end point models », c'est à dire à la mise en perspective de plusieurs critères d'évaluation dans une cohorte et aux relations qui existent entre eux. Le questionnaire ABCD comporte 3 concepts différents : les signes cliniques de la lipodystrophie, la satisfaction du patient concernant son aspect physique et les scores de qualité de vie. Une seule question sur l'aspect physique révèle de façon modérée la qualité de vie. Ainsi la question « êtes-vous satisfait de votre aspect physique ? » ne peut pas couvrir tous les aspects de la qualité de vie. Il existe encore moins de corrélation entre les signes cliniques et l'impact de la lipodystrophie sur la qualité de vie. La relation avec le taux de CD4 est assez faible et ne permet pas à un clinicien d'extrapoler à partir des critères biologiques la qualité de vie consécutive à la lipodystrophie. Dans le futur, se pose aussi la question de développer des questionnaires spécifiques en fonction du sexe, de l'âge, des groupes sociaux concernés. Il est indispensable de prêter attention aux questionnaires d'évaluation lorsque nous réalisons une recherche et d'expliquer au minimum les choses au patient. Il doit répondre au questionnaire seul, avant de voir le médecin, car celui-ci ou l'annonce des résultats peuvent avoir une influence sur la façon de le remplir.

## Question de l'assistance

**Christophe Depeau, Actif Santé :** Parmi tous les critères évoqués, la qualité des soins a l'air d'être un peu oubliée.

**Martin Duracinsky :** La satisfaction des soins fait partie des « patient-reported outcomes ». Je me suis concentré sur la qualité de vie liée à l'état de santé. Si vous lisez « le Nouvel Obs », vous trouvez les critères qu'il retient pour établir la liste des meilleurs services hospitaliers en France. Je ne sais pas comment ils ont été établis, mais on ne demande pas forcément aux patients s'ils sont satisfaits. La satisfaction des patients quant aux soins qu'ils reçoivent à l'hôpital est effectivement une perspective de recherche. [n](#)

# État des lieux

## des données de qualité de vie disponibles dans la recherche clinique sur le VIH/sida

Thomas Boulet

Biostatisticien, Inserm-SC10 Essais thérapeutiques et infection à VIH, Villejuif.

Ma présentation s'articulera autour des trois points suivants :

- ▢ Les résultats des essais terminés (EASIER et MONARK) dans lesquels les données de qualité de vie ont joué un rôle important.
- ▢ La comparaison des patients VIH qui participent aux essais (« population clinique ») et des patients VIH « population générale ». Ces patients sont-ils les mêmes, notamment en termes de qualité de vie ?
- ▢ La prise en compte des données de qualité de vie dans la recherche clinique.

**L'essai EASIER ANRS 138** était un essai clinique randomisé comparatif de non-infériorité, chez des patients sous enfuvirtide, contrôlés virologiquement à 400 copies/ml. Les deux stratégies de traitement comparées étaient le maintien sous enfuvirtide et le passage sous raltégravir. La population en intention de traiter comprenait 169 patients. De manière assez classique, le critère principal de l'essai était un critère virologique avec un échec virologique défini par une charge virale confirmée supérieur à 400 copies/ml. L'analyse principale était réalisée à la semaine 24. Cette analyse principale consistait en la comparaison de la proportion d'échec entre les patients maintenus sous enfuvirtide (bras maintien) et ceux passés sous raltégravir (bras substitution). L'analyse principale a démontré que le passage sous raltégravir était non-inférieur au maintien sous enfuvirtide.

Connaissant les effets assez gênants associés à la prise d'enfuvirtide, un questionnaire de qualité de vie était intégré à cet essai. Il s'agit de l'auto questionnaire MOS-HIV, spécifique aux problèmes propres à la population VIH. Ce questionnaire s'intéresse à la perception, par les patients, de leur qualité de vie au

cours des 4 dernières semaines. Il permet de calculer 10 scores, chiffrés entre 0 et 100, qui mesurent 10 dimensions de la qualité de vie. Les 10 scores sont calculés à partir des réponses à un questionnaire de 35 items. Ces réponses sont traduites numériquement et regroupées ensuite par item. Cela permet de calculer les scores : plus un score est élevé plus la qualité de vie l'est également.

### Essai EASIER

**Essai randomisé de non infériorité comparant raltegravir (n=84) vs enfuvirtide (n=85), sans insu sur le traitement, chez des patients multi-résistants infectés par le VIH-1, sous enfuvirtide, ayant un ARN VIH-1 plasmatique inférieur à 400 copies/ml.**

- Critère principal : échec virologique (HIV-RNA  $\geq$  400 cp/ml),
- Analyse principale : comparaison de la proportion d'échec virologique sur J0–S24,
- Résultat : non-infériorité du raltegravir face au maintien sous enfuvirtide.

### Mesure de Qualité de vie

- Auto-questionnaire : MOS-HIV
  - Perception des patients au cours des 4 dernières semaines,
  - Scores sur 10 dimensions.
- Calendrier
  - AQ remis au patient aux suivis J0, S24, S48,
  - AQ rempli par le patient avant sa rencontre avec l'équipe clinique qui n'a pas connaissance des réponses du patient.

Cet auto-questionnaire était remis aux patients à leur entrée dans l'essai, puis aux semaines 24 et 48. La consigne était donnée de faire remplir l'auto-questionnaire par les patients avant qu'ils ne rencontrent l'équipe clinique afin d'éviter que leurs réponses ne soient influencées par cette rencontre.

Un score « résumé physique », qui traite principalement des aspects physiques de la qualité de vie, et un score « résumé mental » qui traite principalement de la santé mentale et du fonctionnement psychologique sont calculés à partir des 10 scores du MOS-HIV (voir figure).

La première colonne recense les 10 scores de qualité de vie auxquels sont joints les 2 scores résumés. Ces scores résumés sont indiqués en premier dans cette colonne.

En titre de colonnes « bras MT » signifie bras maintien, tandis que « bras SB » signifie bras substitution. Dans ces 2 colonnes les chiffres indiqués représentent l'évolution moyenne des scores de qualité de vie entre la semaine 0 et la semaine 24 dans le bras indiqué. Une diminution correspond à une dégradation de la qualité de vie pour le score considéré sur cette période. Inversement une augmentation correspond à une amélioration de la qualité de vie pour le score considéré.

Nous observons globalement une dégradation de la qualité de vie chez les patients maintenus sous enfuvirtide, tandis que les résultats chez les patients passés sous raltégravir indiquent plutôt une amélioration de la qualité de vie.

Une différence significative (en gras dans le tableau) est observée pour le score « résumé physique » en faveur du bras substitution ce qui signifie un effet positif sur les aspects physiques de la qualité de vie du passage de l'enfuvirtide au raltégravir en comparaison avec le maintien sous enfuvirtide. Le résultat significatif observé pour le score « Douleurs physiques » indique un effet positif sur les douleurs dans le bras substitution en comparaison avec le bras maintien. Pour le score « Vie sociale et relation avec les autres » on note également un effet positif significatif du passage sous raltégravir en comparaison avec le maintien sous enfuvirtide. Ces résultats sont assez cohérents avec les effets escomptés d'un passage sous raltégravir quand on connaît les effets indésirables assez pénalisants de l'enfuvirtide.

Afin d'expliquer les diminutions de scores observées entre la semaine 0 et la semaine 24 chez les patients maintenus sous enfuvirtide on peut émettre l'hypothèse suivante : les patients du bras maintien espéraient, en participant à cet essai, passer sous raltégravir et leur déception d'être maintenu sous enfuvirtide a entraîné une diminution de leur qualité de vie. Il est intéressant ici de noter que ces patients étaient depuis longtemps sous enfuvirtide (6 mois environ) et constants quant à leurs remarques sur le traitement.

En outre, il faut remarquer que les différences observées entre les évolutions des scores de qualité de vie, mêmes significatives, restent relativement faibles.

### Description du MOS-HIV

#### 10 dimensions :

- Activité physique
- Limitations dues à l'état physique
- Douleurs physiques
- Santé perçue
- Qualité de vie
- Vitalité
- Santé mentale
- Vie et relations avec les autres
- Détresse en relation avec l'état de santé
- Capacité cognitive

#### 2 scores résumés :

- Score résumé physique
- Score résumé mental



- Scores calculés sur la base des 10 autres scores
- Échelle standardisée (moyenne = 50 / écart-type 10)

#### Mode de calcul

Les réponses des patients aux 35 différentes questions sont :

- traduites numériquement
- regroupées par « dimensions »
- additionnées
- mise à l'échelle [0 – 100]

**Scores élevés <=> bonne QDV**

### Essai EASIER : test de l'effet traitement sur la variation des scores de J0 à S24

| Scores MOS-HIV                            | Bras MT<br>(N=73)* | Bras SB<br>(N=77)* | p             |
|-------------------------------------------|--------------------|--------------------|---------------|
| Score résumé physique                     | <b>-1,9</b>        | <b>2,03</b>        | <b>0,0035</b> |
| Score résumé mental                       | -1,66              | -0,02              | 0,24          |
| Activité physique                         | -0,31              | 4,4                | 0,09          |
| Limitations dues à l'état physique        | 2,33               | 6,38               | 0,37          |
| Douleurs physiques                        | <b>-5,28</b>       | <b>5,84</b>        | <b>0,0013</b> |
| Santé perçue                              | -0,42              | 2,96               | 0,2           |
| Qualité de vie                            | -3,07              | 0,33               | 0,28          |
| Vitalité                                  | -2,51              | -2,15              | 0,89          |
| Santé mentale                             | -0,91              | -0,68              | 0,93          |
| Vie et relations avec les autres          | <b>-4,71</b>       | <b>4,80</b>        | <b>0,0175</b> |
| Détresse en relation avec l'état de santé | -1,63              | 4,44               | 0,052         |
| Capacité cognitive                        | -2,35              | -1,33              | 0,71          |

Utilisation d'un modèle linéaire ajusté sur la valeur à la baseline.

\*N = Nombre maximum de patients avec données disponibles à J0 et S24 pour un score. [Min – Max] : Bras MT [53 – 73], Bras SB [55 – 77]

### LPV/r vs LPV/r + AZT/3TC chez patients naïfs : Essai MONARK

Essai randomisé comparant LPV/r (n=83) vs LPV/r + AZT/3TC (n=53) chez patients naïfs (CD4 > 100/mm<sup>3</sup> et HIV-RNA < 100 000 cp/ml) sans insu sur le traitement

- Critère principal : échec virologique (HIV-RNA ≥ 400 cp/ml à S24 / ≥ 50 cp/ml à S48),
- Analyse principale : comparaison de la proportion d'échec virologique sur J0 – S48,
- Résultat : succès virologique plus faible dans le bras monothérapie (64% vs 75%, p=0.19).

J.F. Delvaux et al, AIDS, 2008.

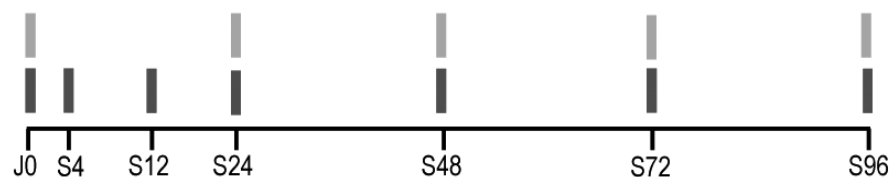
#### Mesures de qualité de vie

- Auto-questionnaire : WHOQOL-HIV bref
- Perception des patients au cours des 2 dernières semaines
- Scores sur 6 dimensions + QDV globale + perception générale de l'état de santé

#### Mesures des symptômes perçus

- Auto-questionnaire de 22 symptômes perçus
- Liste de 22 symptômes couramment ressentis sous ARV
- Perception des patients au cours des 2 dernières semaines
- Mesure de la gêne (absence/ un peu/ assez/ beaucoup)

#### Calendrier :



AQ rempli par le patient avant sa rencontre avec l'équipe clinique qui n'a pas connaissance des réponses du patient.

**L'essai MONARK** était un essai randomisé comparant un traitement par LPV/r à un traitement par LPV/r + AZT/3TC. Les patients inclus étaient naïfs avec un nombre de CD4 supérieur à 100/mm<sup>3</sup> et une charge virale inférieure à 100000 copies/ml. La population en intention de traiter comptait 136 patients. Le critère principal était virologique avec un échec défini par une charge virale  $\geq$  400 copies/ml à S24 ou  $\geq$  50 copies/ml à S48. L'analyse principale consistait en la comparaison de la proportion d'échec entre les 2 bras sur la période de la semaine 0 à la semaine 48. Cette analyse a démontré un succès virologique plus faible dans le bras monothérapie.

Au protocole de cet essai était attaché un outil de mesure de la qualité de vie mais aussi un outil de mesure des symptômes perçus.

La qualité de vie était ici mesurée par le WHO-QOL-HIV bref. Ce dernier est un auto-questionnaire spécifique du VIH qui s'intéresse aux perceptions des patients au cours des 2 dernières semaines et qui permet de calculer 6 scores de qualité de vie auxquels sont joints un score de qualité de vie globale et un score de perceptions générales de l'état de santé.

Pour la mesure des symptômes nous avons recours à un auto-questionnaire interrogeant les patients sur 22 symptômes fréquemment ressentis sous traitements anti-rétroviraux.

Pour chacun de ces 22 symptômes, les patients indiquaient s'ils avaient ressenti ce symptôme et, si oui, quel était le niveau de la gêne (un peu, beaucoup ou pas du tout).

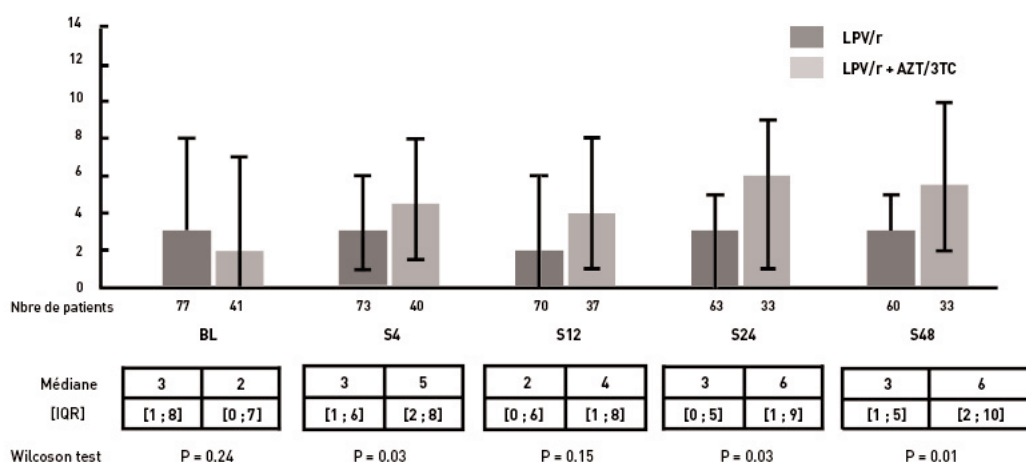
L'auto-questionnaire de qualité était remis aux patients à la baseline puis aux suivis S24, S48, S72 et S96. L'auto-questionnaire de symptômes perçus étaient remis aux patients à la baseline et aux suivis S4, S12, S24, S48, S72 et S96. Ici nous nous intéresserons seulement aux données à J0 et S48 car les autres mesures étaient plutôt effectués à des fins d'observations.

Ce schéma montre la comparaison du nombre médian des symptômes perçus par les patients selon les bras : en noir celui des patients du bras monothérapie; en vert celui des patients du bras trithérapie.

Les résultats en termes de symptômes perçus sont significatifs : à 48 semaines les symptômes perçus dans le bras trithérapie sont plus nombreux que dans le bras monothérapie, dans lequel leur nombre reste constant. Concernant les données de l'auto questionnaire sur la qualité de vie, aucune différence n'est observée entre les 2 bras à 48 semaines.

Cela confirme l'intérêt d'intégrer dans les essais des auto-questionnaires sur les symptômes perçus. Dans le cas présent ils ont constitué un outil permettant de détecter une différence que

## Essai MONARK : nombres de symptômes perçus J0 – S48



On peut de même déterminer un nombre de symptômes gênants.

B. Spire et al, Antivir Ther, 2008.

les outils de mesure de la qualité de vie n'avaient pas permis de mettre en évidence.

Globalement on peut dire, pour les résultats des essais terminés, que de tels outils (MOS-HIV ou liste des symptômes perçus), centrés sur le vécu des patients, peuvent permettre de départager des stratégies de traitement. Cela pose le problème du nombre d'outils disponibles. Il est en effet difficile de distinguer un outil idéal (dans un essai, c'était le MOS-HIV, dans l'autre, la liste des symptômes perçus). Nous aurions également pu utiliser des questionnaires non spécifiques tels que le MOS SF-36. Il existe un débat important autour de cette question qui reste à trancher : quel outil pour quel essai ?

**Comparaison des patients VIH qui participent aux essais (« population VIH clinique ») et des patients « population VIH générale ».** Ces patients sont-ils les mêmes, notamment en termes de qualité de vie ?

Pour représenter la « population clinique » nous avons utilisé les données de qualité de vie collectées chez les patients ayant participé aux essais ANRS INTERSTART et WINDOW, respectivement 128 et 391 patients.

**INTERSTART** était un essai randomisé qui évaluait la tolérance et l'efficacité de l'interleukine 2 chez des patients naïfs de traitements.

**WINDOW** était un essai randomisé qui comparait une stratégie de traitement intermittent (8 semaines sous traitement / 8 semaines sans traitement) à une stratégie de maintien de traitement, chez des patients avec des CD4 supérieurs à 450/ml et une HIV-RNA inférieure à 200 copies/ml.

Pour représenter la « population VIH générale » nous avons utilisé les résultats de **l'enquête ANRS VESPA** qui comprenait 2932 patients.

Pour l'ensemble de ces patients (population clinique et population VESPA) la qualité de vie était mesurée par le MOS SF-36 qui n'est pas un questionnaire spécifique du VIH à la différence du MOS-HIV.

Si nous comparons les caractéristiques cliniques et démographiques de ces deux populations, on observe que la répartition hommes/

## Population clinique et population VIH générale

### Population clinique :

- ANRS 119 INTERSTART (n=128) : Essai randomisé évaluant la tolérance et l'efficacité de l'Interleukine 2 sc chez des patients naïfs d'antirétroviraux avec  $CD4 \geq 300/mm^3$ .
- ANRS 106 WINDOW (n=391) : Essai randomisé de non-infériorité évaluant une stratégie de traitement intermittent (8 semaines / 8 semaines) chez des patients sous ART avec  $CD4 \geq 450/mm^3$  et HIV-RNA  $< 200$  cp/mL.

### Population VIH générale

- Enquête ANRS - EN12 - VESPA (n=2932).

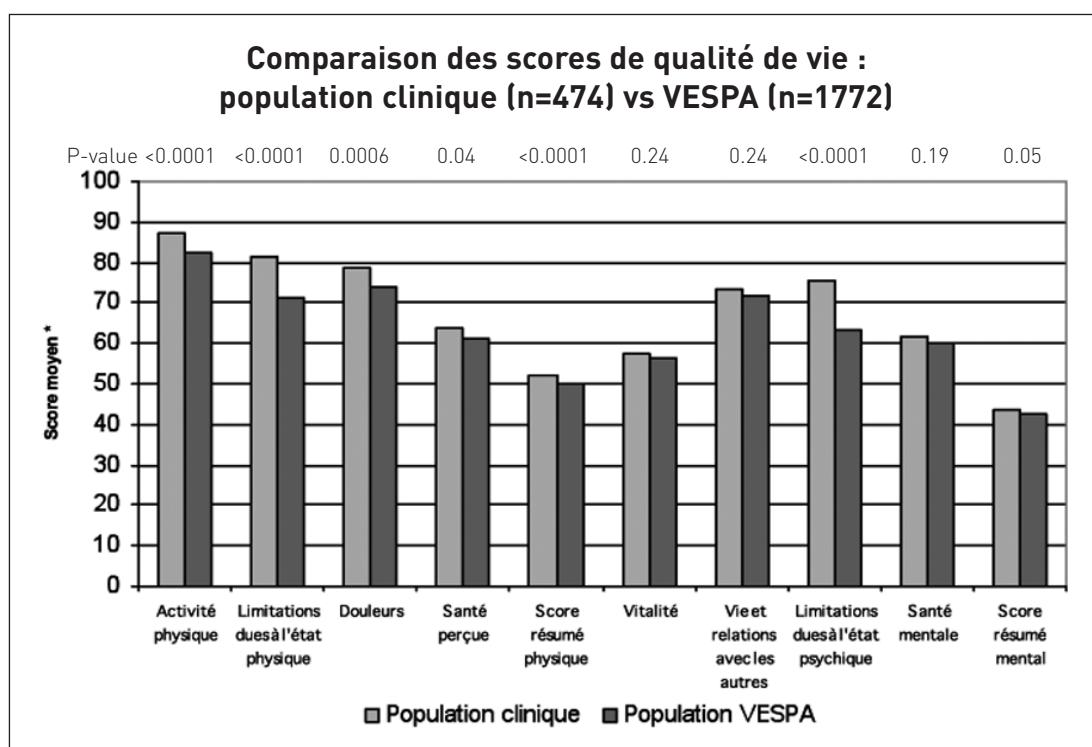
### Mesure de la qualité de vie

- Les scores de la qualité de vie sont mesurés par le MOS SF-36, questionnaire non spécifique de l'infection par le VIH.
- Dans le cas de la population clinique Interstart & Window, les scores sont mesurés à la baseline.

femmes est à peu près la même et qu'il n'y a pas de différence d'âge marquante. En revanche, pour la « population clinique », nous relevons un taux de CD4 plus élevé, une charge virale plus faible et une prise de traitement anti-rétroviral plus faible.

Si nous tentons de résumer les différences entre les scores de qualité de vie des 2 populations :

- ▢ une barre représente le score moyen dans une population. Il y a 10 scores : à gauche les scores physiques et, entouré en rouge, le score « résumé physique » ; à droite les scores mentaux et, entouré en rouge, le score « résumé mental » ; en orange, les patients « population clinique », en vert, les patients « VESPA » ;
- ▢ la barre orange est toujours un peu plus haute que la barre verte (même si la différence n'est pas très élevée en nombre). Les « p-values » dans la partie haute du graphe indiquent si la différence est significative ;
- ▢ la différence de qualité de vie est significative pour l'ensemble des scores physiques ainsi que pour le score « limitations dues à l'état mental » ;
- ▢ la qualité de vie est meilleure chez les patients de la « population clinique » que chez ceux de la population « Vespa ». Ces comparaisons sont



ajustées sur les variables cliniques de façon à ce qu'elles ne soient pas attribuables à des différences de taux de CD4, de charge virale, d'âge ou de sexe.

#### Pour résumer :

Les deux populations diffèrent significativement en termes de qualité de vie (spécialement sur les dimensions physiques) : la qualité de vie de la « population clinique » est meilleure : score résumé physique : 52.0 vs 50.0 ( $p < 0.0001$ ) ; score résumé mental : 43.8 vs 42.5 ( $p = 0.05$ ).

Ces résultats montrent que, de fait, dans les essais cliniques, il existe une sélection d'une sous-population VIH ayant une meilleure qualité de vie. Ceci pose la question de la représentativité de la « population clinique » par rapport à la population VIH dans son ensemble et donc de la généralisation à l'ensemble de la population VIH des résultats de qualité de vie obtenus dans les essais cliniques.

Pour les populations de WINDOW, mais pas d'INTERSTART, et de VESPA nous avons également collecté des données socio-économiques. Le pourcentage de patients qui vivent seuls est plus important dans la population « VESPA » que dans la population « WINDOW ». Si on se rapporte aux pourcentages on observe également que le niveau d'études est supérieur dans la population « WINDOW » par rapport à

la population « VESPA » et que plus de personnes travaillent dans la population « WINDOW » que dans la population « VESPA ».

On pourrait penser que ces différences socio-économiques expliquent les différences de qualité de vie observées. Cependant, sur 3 scores physiques, sur le score « résumé physique » et sur le score « limitations dues à l'état psychique », les différences entre les 2 populations sont toujours significatives après ajustement sur ces données socio-économiques.

Les données socio-économiques ont une influence sur la qualité de vie mais leurs différences entre ces deux populations n'expliquent pas totalement les différences de qualité de vie que nous avons observé. Ceci renforce le fait que les patients VIH inclus dans les essais cliniques constituent une sous-population de la population VIH générale.

#### Prise en compte des données sur la qualité de vie dans la recherche clinique

Nous constatons que généralement les critères principaux dans les essais sur le VIH sont du type « immuno-virologique ». Le plus souvent les critères de qualité de vie inscrits dans les protocoles sont des critères secondaires et la nécessité de publier rapidement les résultats des essais explique que les articles

princeps ne font pas toujours référence aux données de qualité de vie. Dans la même logique, nous constatons également que les données de qualité de vie sont généralement analysées après les données principales. Ceci est consécutif à la nécessité de produire dans un délai bref les résultats de l'analyse principal.

Le nouveau contexte qui émerge, dans lequel les stratégies thérapeutiques sont de plus en plus efficaces (bonne tolérance à court terme et meilleure efficacité) et où les essais thérapeutiques comparent plus souvent des stratégies dont les efficacités immuno-virologiques sont assez proches, est propice à conférer un rôle prépondérant aux données centrées sur le vécu des patients. La qualité de vie pourrait ainsi s'avérer utile pour départager des stratégies de traitement proches en termes d'efficacité immuno-virologique.

Prenons le cas particulier des essais de non-infériorité (par exemple EASIER) dans lesquels nous acceptons qu'une stratégie thérapeutique nouvelle soit légèrement inférieure sur les critères immuno-virologiques à condition qu'elle soit meilleure sur d'autres critères comme la

qualité de vie. Dans l'essai EASIER on observait ainsi que raltégravir était non-inférieur cliniquement à l'enfuvirtide mais supérieur en termes de qualité de vie. C'était donc le résultat de qualité de vie qui indiquait l'avantage présentée par le raltégravir face à l'enfuvirtide.

Par ailleurs, dans l'essai de supériorité **MONARK**, même si nous relevons un résultat immuno-virologique négatif, le fait d'avoir mesuré la qualité de vie et d'avoir constaté de meilleurs scores chez les patients sous monothérapie peut inciter à la réflexion.

Les critères de qualité de vie sont également intéressants, outre leur capacité à départager des stratégies, par les informations qu'ils apportent sur l'expérience des patients, par leurs corrélations avec des critères immuno-virologiques, et par leurs capacités à déterminer si les patients vont être observants (on peut imaginer qu'un traitement qui détériore la qualité de vie va influencer sur l'observance à long terme). Si nous voulons vraiment intégrer dans les essais des outils de mesure de la qualité de vie, l'une des difficultés majeures est l'absence de consensus sur ces outils.

### Données socio-économiques sur la population WINDOW et population VESPA

| Caractéristiques                                          | Population Window<br>(n=391) | Population VESPA<br>(n=2219) | p-value |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------|
| Vivez –vous seul ?<br>n (%)                               |                              |                              |         |
| Non                                                       | 173 (44.7)                   | 927 (41.8)                   | 0.28    |
| Oui                                                       | 214 (55.3)                   | 1292 (58.2)                  |         |
| Niveau d'études<br>n (%)                                  |                              |                              |         |
| Aucune étude, primaire, collège, niveau bac ou équivalent | 235 (61.8)                   | 1500 (67.7)                  | 0.03    |
| Etudes supérieures                                        | 145 (38.2)                   | 716 (32.3)                   |         |
| Situation professionnelle<br>n (%)                        |                              |                              |         |
| Travail                                                   | 272 (71.2)                   | 1251 (56.4)                  | <0.0001 |
| Autre situation par rapport à l'emploi                    | 110 (28.8)                   | 967 (43.6)                   |         |

Tout d'abord pour mesurer le vécu des patients, il existe des échelles de qualité de vie et des mesures de symptômes perçus. Les échelles de qualité de vie donnent une vue globale de la santé et du ressenti des patients à la fois sur des dimensions physiques, psychologiques, sociales. Les mesures de symptômes perçus ne s'intéressent qu'aux symptômes ressentis par les patients et présentent le désavantage d'être restreintes à la liste des symptômes que l'on va proposer aux patients de préciser.

Quand nous choisissons une échelle de qualité de vie, le problème se pose de savoir si nous choisissons une échelle spécifique ou pas. Les différentes échelles non spécifiques ne captent pas toutes les mêmes dimensions de la qualité de vie.

Nous rencontrons aussi un problème technique concernant le recueil des données. Nous pouvons imaginer que si nous utilisons des questionnaires très compliqués ou très longs, les patients ne vont pas les remplir en entier, ce qui peut remettre en question l'analyse et les informations que nous allons retirer de ces questionnaires. Nous pouvons également penser qu'introduire trop de questionnaires dans un protocole peut influencer sur la qualité de la réponse. Il semble ainsi intéressant d'espacer les visites pendant lesquelles nous faisons remplir les questionnaires car les données recueillies ne seront pas forcément utiles sur un plan statistique ou utilisables par rapport aux questions que nous nous posons. Par exemple, pour savoir si un traitement améliore la qualité de vie, nous pouvons seulement interroger le patient au début et à la fin de la période, et éviter les mesures intermédiaires.

En conclusion, il existe une évolution vers des essais cliniques comparant des stratégies thérapeutiques dont l'efficacité est proche. Nous avons vu, dans les essais EASIER ou MONARK, la capacité des mesures centrées sur des patients à départager des stratégies (ou du moins à montrer des différences) sur la base de critères reposant sur les perceptions des patients. Cependant, nous nous heurtons toujours à l'absence de consensus quant aux outils de mesure à utiliser. Ceci pourrait nous inciter à privilégier les questionnaires validés.

Et enfin, ce qui ressort, pour permettre de résoudre cette question, est la nécessité d'une approche multi-disciplinaire faisant appel à la fois à des personnes spécialisées

dans les questions socio-économiques, à des statisticiens, à des médecins et aux patients eux-mêmes bien évidemment.

Je tiens à remercier les personnes qui ont participé aux études cliniques, le comité scientifique de la journée, Franck Rodenbourg et François Berdugo-Le Blanc qui ont été mes interlocuteurs privilégiés pour préparer cette présentation. Je remercie également Jean-Pierre Aboulker de l'Inserm, Bruno Spire qui m'a beaucoup aidé et l'ensemble des équipes des essais cliniques qui ont été citées dans cette présentation.

## Questions de l'assistance

**Fabrice Pilorgé, Aides Pantin/TRT-5 :** Que fait-on de ces données sur la qualité de vie ? comment les recueillir ? quels problèmes d'organisation ? d'analyse et de publication ? Quand la qualité de vie est prise en compte au sein d'études thérapeutiques, dans quel cadre se trouve le patient ? le fait de remplir le questionnaire constitue-t-il une condition ?

**Hugues Fischer, Act Up-Paris/TRT-5 :** Que peut-on faire dans la recherche clinique ? Les études comme celles dont vous nous avez parlé (MONARK en particulier), qui ont la plupart du temps comme critère principal un critère très médical sont-elles compatibles avec la durée d'une recherche sur la qualité de vie ? A la vue des résultats présentés sur MONARK, on peut se demander si finalement le risque d'échec est un peu plus grand dans un bras qui semble montrer que la qualité de vie est un peu plus élevée. Est-ce qu'au-delà, dans la vie des gens, cela ne va pas être un handicap qu'ils vont vraiment ressentir ? Et peut-être trop tard car l'étude sera terminée ? Si on mesurait la qualité de vie un peu plus longtemps que juste la durée de la recherche clinique, ne verrait-on pas d'autres choses ? Autrement dit, est-ce que la recherche clinique est compatible avec des études en sciences sociales type qualité de vie ?

**Réponse de Bruno Spire, Aides, Inserm :** Je crois que nous ne pouvons pas à partir d'une étude ou d'un essai clinique avoir toutes les réponses. L'intérêt d'un essai clinique sur la qualité de vie, c'est vraiment de regarder, toutes

choses égales par ailleurs, l'effet du traitement sur la qualité de vie. Mais dans la vraie vie, sur le long terme, les gens ne vont pas toujours garder le même traitement, qui va changer avec l'apparition de nouveaux médicaments. Sur le long terme, les études observationnelles type « cohorte » permettent de mieux étudier la qualité de vie. Dans le cas cité, nous sommes finalement dans un cadre très réducteur. Nous observons des personnes tirées au sort, à peu près comparables, nous regardons l'impact du rajout d'un médicament (trithérapie versus monothérapie) et nous notons les différences. Le seul intérêt est vraiment de se centrer sur « traitement et qualité de vie » et non pas sur les facteurs associés à la qualité de vie sur le long terme, ce qui est un sujet différent qui réclame d'autres études. Dans les cohortes, il y a tellement de facteurs de confusion qu'il est très difficile de dire le rôle du traitement dans la qualité de vie. Alors, nous regardons dans les essais pour différencier mais à nouveau, si nous voulons regarder l'ensemble, nous sommes obligés de revenir aux analyses observationnelles.

**Réponse de Martin Duracinsky :** C'est une des exigences des autorités de santé d'évaluer la qualité de vie sur des périodes pas trop courtes. Elles estiment que si la période est trop courte, nous évaluons l'impact de l'efficacité du traitement au début et pas la qualité de vie. C'est la raison pour laquelle, les autorités de santé demandent des essais qui durent au minimum 6 mois et ce n'est pas valable que pour le VIH. Ensuite, je pense qu'un certain nombre d'essai continuent, d'une manière observationnelle, à suivre les patients à long terme dans certaines stratégies thérapeutiques. Il faut prendre aussi en considération la manière dont évolue la qualité de vie sur le long terme.

**Réponse de Thomas Boulet :** Je partage l'avis de Bruno Spire sur le fait qu'un essai n'est pas l'endroit où il y a compatibilité entre des observations cliniques qui doivent durer 48 semaines et une mesure de la qualité de vie à long terme.

**Question de la salle pour Bruno Spire :** Existe-t-il des études qui, en dehors du contexte clinique, s'intéressent à la qualité de vie dans le VIH ? Ou bien ce regard n'est-il porté que dans le contexte d'essais cliniques ou thérapeutiques ? L'enquête VESPA est un outil mais d'autres outils, essais ou recherches, vont-ils dans ce sens ?

**Réponse de Bruno Spire :** Sur la qualité de vie, sur le « vivre avec », il y a eu beaucoup d'études dans le passé. L'enquête VESPA n'est pas centrée sur le médicament mais sur les conditions et la qualité de vie au sens large. Le concept de qualité de vie est un concept qui sert à standardiser. On standardise, on mesure, on essaie de mettre tout cela dans des espèces de boîtes et cela trouve un sens car on l'applique à une interaction avec les sciences cliniques. Les conditions de vie des personnes vivant avec le VIH sont un champ très vaste dans lequel beaucoup reste à faire.

Ce que j'ai compris avec le thème de cette journée c'est qu'il est question de traiter ce sujet au niveau des interactions avec les sciences médicales, au-delà, c'est encore autre chose.

**Question de Marek Korzec, Sida Info Service/**

**TRT-5 :** Comment fait-on pour prendre en compte certaines questions, comme le fait que ces questionnaires font quelques fois plaisir aux médecins ? Comment contourner cet obstacle avec des questionnaires de qualité de vie ?

**Réponse de Martin Duracinsky :** C'est assez difficile. Parfois, les questions changent d'une étude à l'autre. Quand on monte une étude, on se pose 2 ou 3 questions, mais parfois les questionnaires ne sont pas validés pour des questions spécifiques ou très étroites ou pour une population très spécifique. On est donc obligé de poser une batterie de questions pour tenter de couvrir au maximum ou on essaie de rédiger des questions complémentaires non validées, mais c'est assez compliqué. Les autorités d'enregistrements demandent l'instrument exact de mesure de la question posée, c'est là que les promoteurs peuvent aller plus loin.

**Question de Véronique Thirard-Fleury, médecin de santé publique :** Les questions liées à la qualité de vie, à la qualité des soins, aux articulations qualité de vie/qualité des soins peuvent-elles émerger au sein des COREVIH ?

**Franck Barbier, Aides :** Si ce n'est pas dans les textes légaux des missions des COREVIH, nous retrouvons dans le rapport d'experts (Rapport Yéni) une petite reformulation des missions de COREVIH qui est celle-ci : « améliorer les prises en charge globale et la qualité de vie des patients aux différents stades de la pathologie ». C'est aussi une orientation forte donnée aux COREVIH sur cette question et notamment dans la collaboration de tous les acteurs.

**Violaine, volontaire à Aides, délégation départementale de Nîmes :** Est ce que nous aurons une étude de qualité de vie menée auprès des patients co-infectés (VIH/VHC) ?

**Réponse de Bruno Spire :** Il y a une cohorte de l'ANRS en cours nommée HEPAVI et je crois que Perrine Roux l'évoquera dans sa présentation plus tard. Des données de qualité de vie sont recueillies, en cours de recueil ou en cours d'analyse à l'heure actuelle.

**Réponse de Martin Duracinsky :** Nous avons aussi le projet de développer un questionnaire de qualité de vie spécifique à l'hépatite C. Peut-être éventuellement, le faire valider pour les patients co-infectés ? Mais pour l'instant, seule une demande d'initiation du projet a été déposée. Il va peut-être devoir attendre 3 ans ? (rires)

**Franck Barbier :** Sur les effets indésirables du traitement de l'hépatite C, des observations ont été publiées l'an dernier sur des phénomènes constatés largement (notamment à l'initiative associative), mettant en évidence, au-delà des dépressions, de la fatigue, etc. , les difficultés à contrôler la colère avec toutes les conséquences que cela peut avoir en termes de relations avec les autres par exemple. Ce n'est pas une étude en soi sur la qualité de vie mais c'est quelque chose d'important et il était temps de le mettre en valeur scientifiquement.

**Elise Bourgeois-Fisson, ex TRT-5 :** Ces questionnaires d'évaluation de qualité de vie sont validés, parfois. Mais par qui, et dans quel cadre ?

**Réponse de Martin Duracinsky :** Les questionnaires présentés sont en général validés par les chercheurs qui travaillent sur la qualité de vie. Ces chercheurs se nomment psychométriciens. Ce sont bien souvent également des chercheurs américains. Les procédures de validation sont assez longues. Elles commencent par des entretiens avec les patients au cours desquels on doit identifier les concepts importants et aussi mettre en évidence les idées importantes exprimées par les patients, construire des « bombes » d'items, des « bombes » de questions. Par la suite on tente de réduire ces « bombes » pour arriver à une forme courte et présentable avec des statistiques que l'on met en corrélation avec d'autres questionnaires déjà existants ainsi qu'avec d'autres données biologiques et cliniques.

Nous venons de terminer la validation d'un nouvel instrument qui s'appelle « PROQOL HIV » mais il est difficile, par manque de temps, d'en présenter toute la validation aujourd'hui.

**François Berdougou-Le Blanc, coordinateur du TRT-5 :** Une question centrée sur le fait que nous choisissons le sujet de la qualité de vie dans l'évaluation des stratégies, c'est-à-dire le décalage que nous voyons entre l'analyse et la publication des données biologiques et l'analyse et la publication des données de qualité de vie. Nous avons déjà abordé cette question une fois ou deux. C'est une question qui s'adresse aux 3 représentants de la recherche présents. Au-delà de la nécessité de publier vite, est-il plus long d'analyser et de publier des données de qualité de vie que des données biologiques ? Quels sont les obstacles et les limites ? Manque-t-il des gens ? Existe-t-il des résistances du côté des chercheurs qui vont, j'imagine, donner la priorité aux données biologiques ? J'aimerais que nous entrions un peu plus dans la mécanique pour savoir ce qui fait concrètement obstacle à ce que, aujourd'hui, les données de qualité de vie des essais soient publiées en même temps ou en tout cas dans les quelques mois qui suivent les données biologiques et pas 3 ans après. Merci par avance de vos réponses.

**Fabrice Pilorgé :** Il serait intéressant de voir ce qui est mis en place à l'ANRS qui, depuis 4 ou 5 ans, fait un travail important sur cette question avec des groupes de travail et des questionnaires spécifiques pour intégrer les sciences sociales dans les essais et aussi les questions sur la de qualité de vie.

**Réponse de Thomas Boulet :** Il y a en fait plusieurs raisons pour lesquelles les questionnaires de qualité de vie ne sont pas toujours analysés en premier. Tout d'abord, parce que ce ne sont pas les critères principaux de l'essai et que l'on privilégie d'abord le critère principal de l'essai. Dans les publications, il n'y a pas toujours la place nécessaire pour intégrer des résultats de qualité de vie.

L'autre raison est que, comme nous l'avons dit précédemment, si, dans les essais EASIER et MONARK, les résultats ont été intéressants et significatifs d'une manière assez générale, dans les essais INTERSTART ou WINDOW nous n'avons pas observé les changements escomptés dans la qualité de vie.

Il n'y a pas toujours l'espoir que ces résultats vont être significatifs. Nous nous heurtons

également au problème du temps par rapport à la quantité de travail et également au nombre d'essais menés au même moment. De manière très concrète, on doit souvent privilégier ce qui va être le plus important pour mettre en avant le critère principal. Il y a souvent dans un essai plusieurs sous études, ce qui explique le délai.

**Réponse de Bruno Spire :** Pour compléter la réponse, je pense aussi qu'il a fallu que les chercheurs en sciences sociales s'imposent auprès des chercheurs épidémiologistes en général qui privilégient les critères principaux et pour lesquels la qualité de vie n'était pas la préoccupation principale. Nous nous sommes imposés par un réel plaidoyer de chercheurs au sein de l'ANRS. Il faut le dire. Nous avons réussi à monter un groupe multi-disciplinaire, ce qui a aidé à mieux nous connaître et à travailler ensemble. Je pense que tout cela sera plus facile à l'avenir. C'est aussi un processus qui a mené à une prise de conscience des chercheurs qui étaient dans les essais cliniques et pour lesquels, au départ, il n'était pas forcément évident d'aborder cette question de la qualité de vie. Maintenant, tout le monde prend conscience du fait qu'il s'agit aussi d'une question prioritaire. Il faut également prendre en compte les questions d'organisation de la recherche, les spécificités dues à la gestion des données socio-comportementales, différentes des données cliniques. L'accompagnement des patients qui remplissent les questionnaires, les questionnaires manquants ou incomplets sont aussi des problèmes que nous rencontrons. Il y a aussi des stratégies d'analyse et tout un savoir faire qu'ont développé aussi les chercheurs en sciences sociales quantitatives à partir de données observationnelles et de cohortes. Il faut espérer qu'à l'avenir le savoir faire de ces chercheurs sera aussi valorisé au sein des essais cliniques. L'ANRS va dans cette direction mais la réappropriation par les chercheurs est indispensable et ne peut être une décision qui vient du haut.

**François PrévotEAU, médecin hospitalier à Toulouse :** Pourquoi utilise-t-on le terme qualité de vie et pas qualité thérapeutique ? Pourquoi tout ce qui concerne l'expertise autour de la qualité de vie n'émane-t-il pas totalement des associations ou des patients ?

**Réponse de Martin Duracinsky :** C'est une question de terminologie. La qualité de vie est un concept plus général. Nous considérons l'impact de la maladie et l'impact du traitement. La

qualité de vie est liée à l'état de santé. Si nous considérons que la qualité de vie est liée au traitement, on en saisit une partie mais pas la qualité de vie dans son ensemble. Pour les traitements, Il existe des concepts différents comme la préférence (quel traitement le patient préfère-t-il ? Préfère-t-il une monothérapie ?) Il faut aussi prendre en compte la satisfaction avec le traitement.

Les autorités de santé sont assez difficiles à satisfaire au niveau des terminologies quand on évalue un médicament.

**Bruno Spire :** La qualité de vie se mesure aussi chez les personnes qui ne sont pas malades. Ce sont les mêmes instruments, parfois même des instruments génériques.

**Intervention de la salle :** Nous pouvons aussi remonter beaucoup plus loin. Il existe des déterminants de la santé. Les conditions socio-économiques déterminent la santé pour le futur, y compris dès l'enfance et même depuis les générations antérieures. Les conditions socio-économiques des parents peuvent déterminer les maladies à venir. Cela peut aller très loin.

**Martin Duracinsky :** Ce sont des choses différentes peut-être. Nous distinguons l'état de santé du patient, la perception de l'état de santé telle qu'elle est évaluée par les données biologiques, cliniques, et sa propre perception de son état de santé. L'état de santé est différent de la qualité de vie.

**Franck Barbier :** Peut-être que la qualité thérapeutique fait partie de la qualité de vie ? Un peu pour la raison évoquée précédemment sur la qualité des soins, nous pouvons également penser aux personnes qui sont en interruption de traitement en raison de problèmes liés à la qualité de vie sous traitement. La question de la qualité de vie se pose et se reposera très certainement si elles sont à nouveau sous traitement par la suite. Elles peuvent ne plus avoir de traitement, ni de suivi pendant un temps donné et elles ne sortent pas pour autant de la population des personnes séropositives qui vivent ce qu'elles vivent.

**Intervention de la salle :** Il me semble qu'il y a confusion. Nous pourrions discuter le concept « qualité de vie » utilisé et parler de qualité thérapeutique. Mais peut-être que les médecins ont peur d'être jugés ou que nous n'avons pas le courage de le faire ? n

# Débat avec la salle

## les besoins de recherche en matière de qualité de vie

Bruno Spire, Franck Barbier, Martin Duracinsky,  
Thomas Boulet

**Eugène Rayess :** Voici un témoignage que nous avons intitulé « Le meilleur traitement du monde ». Bien éprouvé par le sida, M, n'ayant plus que 20 T4, a commencé en mars 1996 un traitement avec Norvir® pleine dose, Zerit® et Epivir®. Malgré d'importants effets indésirables, c'est une renaissance pour lui. En 2000, il change de traitement pour Crixivan® en 3 prises et Viramune®, Ziagen® et Epivir® en deux prises. Pour M. c'est une révélation. Comparé à son précédent traitement, celui-ci est le meilleur du monde. En effet, ses T4 sont remontés à 1500, sa fibrose du foie régresse, il peut marcher, faire à nouveau du sport et sa lipoatrophie s'est estompée. M. peut faire des choses qu'il n'envisageait plus. Secrètement, il pense n'avoir jamais été en meilleure forme et ce malgré quelques coups de déprime et de fatigue qu'il met sur le compte de la vie. En 2008, la disponibilité de nouvelles molécules et l'éventuel risque cardiaque dû à Ziagen® mettent à l'ordre du jour un changement de traitement qui, M. l'espère, pourra alléger ses douleurs musculaires et lombaires, que rien n'arrive à atténuer depuis trois ans. Son médecin lui prescrit Prezista® et Viramune®. M. s'attend à une éventuelle amélioration dans les 6 mois. 72 h après la modification M. constate une énorme amélioration : ses douleurs lombaires s'envolent, ses fatigues disparaissent et sa tête « s'allume ». Ce qu'il prenait pour de la dépression s'évanouit en trois jours. À nouveau, pour M. c'est une renaissance. Il pense avoir le « super meilleur » traitement du monde. À force de renaître, M. en arrive à penser que les séropositifs sont des gens chanceux qui, à l'instar des chats, disposent de plusieurs vies, à moins qu'ils ne meurent avant...

**Franck Barbier :** La première fois que j'ai vu des questionnaires, j'ai trouvé que beaucoup de choses n'étaient pas prises en compte. Vous

avez expliqué qu'un seul critère peut refléter plusieurs aspects des effets indésirables. Néanmoins je trouve qu'il reste des dimensions difficiles à explorer, notamment celles liées aux effets indésirables que je nomme le « sentiment d'étrangeté ». Ce sentiment ajoute une dimension supplémentaire, il va au-delà du trouble objectif.

Il en est ainsi de la fatigue et, plus largement, de la fatigabilité, notamment sous son aspect cyclique, qui est très mal reconnu. Comment peut-on avoir un reflet de ces questions de cycles et comment intègre-t-on aussi l'étrangeté et donc la prise en compte de sentiments diffus comme la peur ? Si l'on peut facilement mettre le doigt sur des symptômes précis comme les maux de tête, il est beaucoup plus difficile de le faire pour des notions très subjectives, intimes et variables.

**Thomas Boulet :** Les essais cliniques ne sont pas le moyen idéal pour détecter les effets cycliques car on observe la personne pendant un laps de temps précis. Il est intéressant de déterminer l'incidence d'un traitement sur des effets indésirables cycliques, mais il s'agit plus d'un problème de définition des questionnaires que d'analyse.

**Bruno Spire :** Dans les questionnaires relatifs aux symptômes perçus, on a demandé aux patients s'ils avaient tel ou tel symptôme et s'il les gênait. Au départ, nous avons beaucoup plus de questions sur l'intensité et la fréquence des symptômes. Mais quand on regarde le lien avec les comportements de santé ou les échelles de qualité de vie, ce qui compte vraiment est le nombre de symptômes et la gêne qu'ils occasionnent. Dans la recherche clinique, ces deux critères sont largement suffisants pour départager les stratégies thérapeutiques. Nous avons donc fait le choix de garder ces deux questions.

La dimension cyclique des symptômes est prise en compte dans les études longitudinales, comme les cohortes. On repose la même question au patient mais à des moments différents et suffisamment éloignés dans le temps.

**Martin Duracinsky :** C'est justement grâce à la qualité de vie que l'on peut aller au-delà du symptôme et mesurer des concepts plus larges. La fatigabilité est un domaine que l'on ne peut explorer avec une seule question. Pour les cycles, c'est une question de période de référence. On demande au patient si au cours du derniers mois, il a ressenti telle ou telle chose. Toutefois il faut s'assurer que cette période soit bien comprise par le patient et qu'elle soit d'une durée suffisante pour couvrir ce que l'on veut mesurer.

**Dominique, Actif Santé :** Quel est l'outil qui permettrait d'évaluer le lien entre la qualité des soins et la qualité psychique et qui prendrait en compte les médecines dites complémentaires ainsi que toutes les molécules ingérées à savoir les psychotropes, les anxiolytiques, le poppers, les somnifères... ?

**Martin Duracinsky :** Je ne crois qu'il y ait un seul outil qui mesure tout cela.

**Bruno Spire :** Il y a des outils de mesure de toutes sortes de choses. On a mesuré ce genre de données dans la cohorte MANIF d'usagers de drogues, ainsi que dans VESPA. Pour les produits légaux, c'est-à-dire les médicaments et les psychotropes, cela devient plus compliqué aujourd'hui avec les génériques qui multiplient les dénominations et rendent donc plus complexe la réalisation du questionnaire. Pour tout ce qui touche aux produits de consommation de rue, cela se recueille fréquemment, pas forcément dans le cadre des essais cliniques, mais dans le cadre d'une enquête plus large sur les conditions de vie.

**Dominique, Actif Santé :** Il me semble que chaque molécule ingérée est assez déterminante dans la qualité de vie. On peut aussi parler de la phytothérapie, de la kinésithérapie. Que fait-on de tout cela ?

**Bruno Spire :** Si nous sommes dans une étude centrée sur la qualité de vie des patients en général, je suis entièrement d'accord avec vous. Si c'est pour comparer dans un essai

randomisé deux stratégies de traitement, il n'y a pas de raison de le faire. Tout dépend donc de l'étude et de la question posée.

**David Friboulet :** Je me demande si l'on ne pourrait pas essayer de creuser la dimension qualitative avec des patients en « focus group » sur telle ou telle problématique et de croiser ensuite les résultats avec des éléments quantitatifs. Cela permettrait de mieux comprendre toute cette notion d'étrangeté.

**Bruno Spire :** Pour les phénomènes émergents, les « focus group » sont la meilleure méthode. L'essai ANRS TIPI, qui vise à mesurer l'intérêt des interruptions de traitements chez des patients qui ont plus de 500 CD4 au départ est actuellement en cours. Cet essai a pour but de voir comment cette interruption est vécue, si les patients sont angoissés ou au contraire soulagés. On a préféré une approche qualitative. Quand il y a un nouveau problème, il faut commencer par cela.

**David Friboulet :** Pour des questions spécifiques pour lesquelles on manque d'outils quantitatifs, la démarche qualitative en amont permet de randomiser des outils et de les valider.

**Thomas Boulet :** Il faut d'abord développer des outils qualitatifs afin de préciser les concepts et ensuite les corrélés à une échelle quantitative dans le cadre d'une étude. Il faut tout un travail préalable de validation des outils de mesure pour que cela ait un impact concret.

**Martin Duracinsky :** L'ancienne méthode selon laquelle les cliniciens rédigeaient les questionnaires est totalement finie. Tout repose aujourd'hui sur la recherche qualitative. Cette phase est déterminante. Sans elle, on ne pourra jamais être certain de ce que l'on mesure et de ce que le patient a compris.

**Violaine, AIDES Nîmes :** Avons-nous des études ou des outils qui mesurent l'impact des médicaments sur l'intellect des individus comme les pertes de mémoire, la dyslexie ainsi que sur la dimension psychologique ?

**Martin Duracinsky :** Il y a, dans les nouveaux protocoles, quelques questions sur les fonctions cognitives, mais il n'y a pas de questionnaire spécifique sur ce sujet. n

# Améliorer la qualité de vie des personnes co-infectées VIH et VHC

Perrine Roux

Docteur en pharmacie, doctorante en santé publique, Unité Inserm 912, équipe « sciences économiques et sociales, Système de santé et Sociétés », Marseille.

Depuis les années 1995, avec l'introduction des inhibiteurs de protéase et des traitements de substitution aux opiacés, nous avons pu observer dans la population d'usagers de drogue une diminution de l'incidence du VIH. Ceci a été possible grâce à la politique de Réduction Des Risques soutenue par le gouvernement incluant l'accès à la buprénorphine en médecine de ville et à des programmes d'échange de seringues.

Cependant, l'épidémie de VHC reste très active, la prévalence est aujourd'hui de 60% chez les usagers de drogue. De plus, chez les personnes infectées par le VIH par voie intraveineuse, la prévalence est de 90%.

Ainsi, s'intéresser à la prise en charge des personnes coinfectées apparaît comme un enjeu majeur dans la population des usagers de drogue. La qualité de vie est devenue une composante importante des soins, tout particulièrement pour les patients infectés par le VIH sous antirétroviraux qui sont soumis à un traitement au long cours. De ce fait, des échelles de mesure ont été élaborées (SF-12, SF-36, WHOQOL-HIV) afin de comparer la qualité de vie des patients dans certains contextes et d'en explorer les déterminants. Aucune échelle spécifique à l'infection du VHC n'existe et peu d'études concernant la qualité de vie des patients mono-infectés sont disponibles. Seule une revue de la littérature montre que les personnes infectées par le virus de l'hépatite ont des valeurs de qualité de vie plus basses dans tous les domaines de l'échelle SF-36 comparé à la population générale. En revanche, quand un patient a accès à une prise en charge efficace, c'est-à-dire à un traitement par interféron et ribavirine, sa qualité de vie est améliorée et tout particulièrement pour les domaines physiques. Ces différences ne sont pas liées qu'à

l'amélioration des critères biologiques mais aussi à des facteurs extra-hépatiques issus de l'accès à des soins adaptés.

Le niveau de qualité de vie des patients co-infectés par le VIH et le VHC est à peu près identique à celui des mono-infectés et ce, pendant et après le traitement. Un patient traité efficacement pour son VHC verra sa qualité de vie améliorée sauf pour les douleurs physiques. De plus, on sait que la mise sous traitement anti-VHC peut induire une prise en charge psychologique et a donc un impact sur les comorbidités psychiatriques. Une étude menée en 2007 a permis de mettre en évidence que le traitement par Peg interféron alpha 2a était supérieur à celui par interféron alpha 2b en termes de qualité de vie physique et mentale.

Il est donc important de s'interroger sur le type de traitement disponible et l'adéquation de la prise en charge du VHC afin de favoriser un plus grand accès au traitement, tout particulièrement dans la population des personnes coinfectées.

En effet, le taux de refus de mise sous traitement est supérieur chez les co-infectés. Mais si le patient a du mal à démarrer le traitement, ce sont les médecins qui sont les plus réticents à initier un traitement VHC chez une personne co-infectée.

L'étude « MANIF 2000 » a montré que les patients vulnérables tels que les femmes, les usagers de drogue ou les personnes ayant été incarcérées ont moins accès à la biopsie. Il existe un problème de stigmatisation et d'accès aux soins pour cette population de patients.

Une fois le patient mis sous traitement, le taux d'arrêt est supérieur chez les co-infectés. L'arrêt peut être lié à la survenue de symptômes gênants ressentis par le patient, à une inefficacité du traitement liée à un virus au génotype résistant ou encore des co-morbidités asso-

### Outils de mesure de QDV chez les personnes co-infectées

- SF-36 : 4 items de la sous-échelle de vitalité ;
- Échelle de fatigue (FIS) ;
- Échelle de colère (STAXI-2) ;
- Liste des symptômes perçus (22) ;
- Échelles d'évaluation de la santé mentale (CES-D, HAD, etc.) ;
- Mesure de la dépendance aux opiacés et autres produits ;
- Mesures de satisfaction vis-à-vis des traitements (VHC, VIH et TSO).

ciées à la co-infection. S'interroger sur la qualité de vie de ces patients peut permettre d'anticiper certains de ces écueils car ils sont souvent des composantes de la qualité de vie.

Comme expliqué plus haut, il existe des échelles de la qualité de vie, la SF-36 ou WHOQOL-HIV. En revanche, lorsqu'on s'intéresse à des populations spécifiques ou que l'on travaille dans des contextes pour lesquels ces échelles n'ont pas été validées, il est possible d'utiliser d'autres indicateurs de qualité de vie. Par exemple, chez les co-infectés, on peut utiliser l'échelle de la fatigue, de la colère, la liste des symptômes perçus ainsi que des échelles psychométriques pour évaluer la santé mentale telles que le CES-D pour les symptômes dépressifs et l'HAD pour les symptômes anxieux. De plus, l'évaluation de la dépendance aux opiacés ou aux autres produits peut également être une étape positive pour améliorer la qualité de vie.

Quelques résultats démontrent l'efficacité de ces outils pour mesurer la qualité de vie. Les symptômes perçus chez les personnes mono-infectées mais aussi chez les co-infectées sont

associés à une diminution de la qualité de vie. Il est donc important de mesurer ces symptômes pendant toute la durée du traitement car ils peuvent être liés à des effets indésirables des médicaments, mais aussi avant et après car ils sont parfois la manifestation de l'évolution de la pathologie. Chez les co-infectés, la fatigue est une dimension importante de la qualité de vie et cela a été démontré dans une étude sur la co-infection. Il est possible également d'utiliser 4 questions isolées de l'échelle SF-36 qui se sont montrées corrélées à la qualité de vie. Il s'agit notamment de questions concernant la vitalité, la colère ou d'autres effets indésirables de l'interféron.

La prévalence des troubles psychiatriques chez les patients co-infectés est plus élevée que dans d'autres populations. Il est important de dépister ces troubles psychiatriques en amont de la mise sous traitement mais également tout au long du suivi afin que les patients accèdent à des soins adaptés sous la forme d'un suivi psychosocial ou thérapeutique.

L'histoire de la dépendance aux opiacés et de la persistance des tendances addictives sont également des dimensions à prendre en considération car elles peuvent être liées à une qualité de vie diminuée et elles sont fréquentes dans la population des personnes co-infectées. Pour ces personnes présentant une dépendance aux opiacés, il est important de proposer un traitement de substitution et surtout d'en adapter la posologie. L'accès à ces traitements de substitution aux opiacés permet d'améliorer la qualité de vie des patients.

Les usagers de drogue par voie intra-veineuse semblent présenter plus de symptômes perçus que les personnes non usagères. Il est donc important d'y accorder une attention accrue.

La qualité de vie ne peut pas être appréhendée avec une échelle unique. Au contraire, il est important de prendre en compte d'autres dimensions ou de focaliser son attention sur certaines dimensions qui pourraient avoir un poids important dans la résultante du niveau de qualité de vie. En pratique, l'utilisation de questions simples peut révéler des troubles associés à une mauvaise qualité de vie. De plus, cette approche favorise la communication et une meilleure relation entre le soignant et le soigné.

La stabilisation des personnes dépendantes aux opiacés est importante pour améliorer leur

### Indicateurs de la QDV

- Les troubles psychiatriques : anxiété et/ou dépression.  
Évaluer la présence de troubles anxieux et dépressifs (suivi psycho-social, thérapeutique).
- L'histoire de dépendance aux opiacés et de la persistance des pratiques addictives. Suivi adapté et si besoin prescription de TSO avec posologie adéquate.

qualité de vie mentale et physique. La prise en charge des effets secondaires liés au traitement anti-VHC et des symptômes dépressifs sont nécessaires avant l'initiation du traitement et tout au long du suivi. Il faut aussi sensibiliser l'entourage qui aura un rôle à jouer dans la mise sous traitement et l'amélioration de la qualité de vie. La communication soignant-soigné passe par des questions simples qui vont permettre de déceler des problèmes ayant une influence négative sur la qualité de vie.

### Perspectives de recherche

Actuellement, notre équipe de recherche travaille sur une cohorte de patients co-infectés. Les résultats issus de cette étude vont nous permettre de répondre à certaines questions, notamment en ce qui concerne la qualité de vie

après le traitement. Des données sur l'amélioration de la qualité de vie après un traitement efficace permettrait aux patients d'accepter plus facilement d'initier le traitement.

La prise en charge des personnes co-infectées par le VIH et le VHC reste encore trop peu étudiée. Cette population cumulant de nombreuses difficultés est bien souvent exclue des essais cliniques. Il est donc important de mettre en place des études sur la qualité de vie à court, moyen et long terme, avant et après le traitement, ainsi que des critères plus ciblés sur des composantes de la qualité de vie telles que l'insertion sociale, la dépression, la gestion de la douleur. Grâce aux résultats de la cohorte HEPAVIH dont le promoteur est l'ANRS, nous serons en mesure de mieux comprendre le lien entre traitement anti-VHC et qualité de vie afin de permettre l'accès à des soins adaptés. **n**

# Essai d'implantation

## d'un projet d'amélioration de la qualité de vie et des soins dans un service de néphrologie

Catherine Tourette-Turgis

Directrice des enseignements en éducation thérapeutique, Université Pierre et Marie Curie, Paris, fondatrice de l'Université des Patients.

Initialement je viens du monde de la lutte contre le VIH (accompagnement, observance). Je suis passée à la néphrologie car il y avait un véritable challenge, notamment concernant le cumul des non observances et la problématique du vieillissement. Il était donc intéressant de travailler, comme je l'avais fait en Californie, sur le transfert du « modèle » du VIH dans d'autres pathologies. Avant de présenter mon travail, je tiens à préciser que je suis arrivée en néphrologie avec les valeurs du VIH. A l'heure actuelle, ce qui se passe dans les autres pathologies sur « l'éducation thérapeutique du patient » (ETP) et l'observance est très inquiétant. L'ETP est en train de s'imposer comme un nouveau dressage du patient et l'observance n'est retenue que sous la forme d'un « flicage ». Quant à l'accompagnement, c'est très complexe car il nécessite un long travail d'adhésion à des

valeurs comme la fiabilité, la bienveillance continue, la sollicitude partagée.

On ne peut pas parler de qualité de soins et de vie si on n'explicite pas aussi les postures théoriques et politiques dans lesquelles on travaille.

Je travaille en néphrologie à la Pitié avec le professeur Isnard Banis ; je me situe plus dans des « community based research », ayant un lieu d'investissement, d'exploration partagée, comme chercheur dans le cadre universitaire, au service des patients mais peut être pas au service de la recherche comme elle est pensée.

En ce qui concerne la néphrologie, la qualité de vie tient en 4 idées :

**n** c'est un facteur protecteur de santé, de l'observance.

**n** en néphrologie, il y a un conflit, ne serait-ce

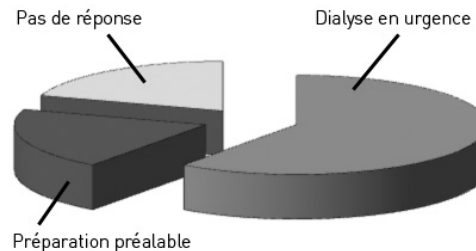
que par la dialyse, entre le projet thérapeutique et le projet de vie. Le projet thérapeutique est quasi intenable car il est perçu d'abord comme une sanction : il faut arrêter le sel, maigrir, faire de l'activité physique. Il faut renoncer à tellement de choses que cette recommandation de soins est très difficile à suivre. Il y a vraiment un effet sanction. On le voit bien quand on parle des diurétiques : quand on est chauffeur de taxi, on ne peut pas les prendre car on ne peut pas faire pipi dans Paris comme ça ; quand on est âgé, le matin on aimerait bien aller faire ses courses mais si on a pris le diurétique le matin, il n'y a pas d'espace WC... Tenir une recommandation de soins est donc compliqué.

▮ certains soins, comme la dialyse, altèrent complètement la qualité de vie, à tel point que 40 % des patients y arrivent en situation d'urgence, avec une perte de chance thérapeutique. Les gens savent qu'il faudrait commencer plus tôt, mais le dispositif est tel que cela ne se fait pas avant l'urgence et la catastrophe.

▮ on a démontré que cette mauvaise perception par les patients des soins lourds comme l'est la dialyse a un impact négatif sur l'attitude des soignants, et donc sur la qualité des soins. Le fait de voir, trois fois par semaine, un patient résigné, rebelle, opposant, parfois maltraitant ou complètement déprimé, ayant un Alzheimer ou d'autres troubles neuro-cognitifs, est insupportable pour les soignants. Il y a un important taux de maltraitance et de « burn out » dans les services de dialyse, qui a forcément un impact sur la qualité du soin. La qualité des soins en néphrologie doit intégrer, au delà de la qualité des soins techniques, des soins relationnels, humanistes et des soins de confort.

Je vais vous présenter deux cas, l'un sur la question de l'arrêt de la dialyse, l'autre sur l'opposition à celle-ci. Un homme de 75 ans demande l'arrêt de la dialyse après 3 mois de traitement. L'équipe lui dit que sans ce soin, il va mourir. L'homme explique alors qu'il a l'impression que la dialyse l'a épuré de son histoire d'enfant maltraité et que maintenant il n'en a plus besoin. Sa femme, qui par ailleurs est infirmière dans une autre discipline, l'accompagne dans sa prise de décision. Elle vérifie que le cathéter a bien été retiré pensant que sinon les soignants le remettraient forcément sous dialyse... Il ne rentre pas chez lui, il reste dans le service mais sans préparation. Mais il n'y a pas la même philosophie sur la vie et la mort entre le centre de dialyse et l'unité d'hospitalisation. Il va donc y avoir un « couac », les soins palliatifs ne vont pas pouvoir venir...

### Conditions de la première dialyse



Un homme de 82 ans s'oppose à la dialyse et arrive dans le service avec son avocat et une lettre, ce qui prouve bien la violence de la situation. Il refuse car c'est astreignant, que sa vie soit consacrée à la maladie, il a peur de ne plus penser qu'à ça et de ne plus pouvoir vivre comme il le souhaite.

Le graphique ci-dessus présente les conditions dans lesquelles ont été réalisées les premières dialyses pour les personnes interrogées :

▮ la dialyse a lieu en urgence. La dialyse en urgence concerne des gens qui savaient qu'elle leur était nécessaire mais qui en avaient peur. 11 patients sur 15 déclarent qu'ils n'étaient pas prêts. Il va donc falloir intégrer dans la qualité du soin le refus de la dialyse.

▮ la préparation préalable. Même si une consultation pré-dialyse est prévue, celle-ci est faite n'importe comment. Que faire quand un patient n'est pas prêt ?

L'impact d'un soin sans choix est donc une épreuve douloureuse pour les soignants. Et plus c'est douloureux pour les soignants, plus la qualité du soin se détériore. Paroles de soignants : « Les patients se laissent faire, mais il y a toujours la peur. » « On n'est plus des soignants, on est des tortionnaires ! » « Les déments, tu n'y peux rien, la famille a décidé. Tous meurent dans des conditions difficiles, on a besoin d'aide. » « Le patient refuse très certainement, mais on ne lui donne pas la possibilité d'y réfléchir davantage. »

La vraie question consiste à savoir si l'on peut faire de l'ETP dans un climat non-caritatif (soins cliniques, relationnel, humanistes). L'ETP est pensé selon une approche « disease », la maladie, or l'approche « illness » est préférable puisque c'est le vécu de la maladie et les représentations qui vont influencer. Il faut arrêter d'être medico centré. Pour la néphrologie, on s'aperçoit que le problème est ailleurs. ▮

# Amélioration de la qualité de vie dans les soins courants ?

Intervenants :

Cécile Goujard, David Friboulet, Gilles Mignot,  
Philippe Roussard et Marek Korzek

Cécile Goujard est médecin, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier au Service des maladies infectieuses et de médecine interne, Hôpital de Bicêtre, Groupement Hospitalier Universitaire Paris Sud.

David Friboulet est psychanalyste-psychothérapeute à Paris.

Gilles Mignot est médecin, psychiatre et pharmacologue au CHU de l'Archet à Nice et responsable de rubrique dans le secteur Médicaments pour la revue *Prescrire*.

Philippe Roussard est médecin généraliste prenant en charge le VIH en ville à Paris.

Marek Korzek travaille pour Sida Info Service à Paris et est membre du TRT-5.

**Hicham M'Ghafri, Aides, TRT-5 :** Avant de laisser la parole aux intervenants, nous allons procéder à la lecture de deux témoignages.

*D'abord suivie à l'hôpital, Laura décide d'être prise en charge en ville.*

*Pour elle, la prise en charge à l'hôpital comprend trop d'inconvénients et manque de chaleur. Elle a l'impression que son médecin ne l'écoute pas, qu'il ne regarde que ses analyses et banalise les effets indésirables de son traitement. Ainsi, il refuse de changer sa trithérapie alors que Laura la supporte mal et il lui propose d'entrer dans des protocoles alors qu'elle n'en a pas envie. Par ailleurs, il lui est difficile de voir le médecin en urgence.*

*Par contre, pour Laura, une prise en charge en ville présente de nombreux avantages. La relation avec le médecin y est plus personnelle et ce dernier en tant que médecin traitant peut suivre l'ensemble de sa prise en charge médicale. Celui-ci a d'ailleurs changé la trithérapie de Laura et lui a offert un traitement plus personnalisé. Désormais, toute sa prise en charge se déroule en ville et pour Laura cela rend le VIH vraiment plus supportable.*

**Hugues Fischer, Act Up-Paris, TRT-5 :**

*Léon et Thomas sont des amis. Ils sont séropositifs tous les 2 et prennent un traitement qui leur convient depuis des années. Leurs CD4 sont élevés et ils exhibent une bonne forme*

*physique et mentale qu'ils consacrent à l'activisme dans la lutte contre le sida. Cependant, leur vision du présent et de l'avenir les sépare. Léon, plus âgé de 20 ans, avait été traité en 1996 au stade sida. Il n'a arrêté le traitement qu'une fois pour le reprendre 3 semaines plus tard à cause de symptômes trop lourds (sueurs nocturnes, ganglions, diarrhées). Bien qu'ayant expérimenté beaucoup d'effets indésirables, Léon pense que le traitement est le meilleur ami du séropositif. Plus de 10 années après le début de son traitement, il a toujours l'impression d'aller de mieux en mieux et de rajeunir de mois en mois.*

*Thomas a une trentaine d'années. Il connaissait le traitement anti-retroviral avant d'être séropositif car il avait déjà eu accès au traitement prophylactique post exposition. Traité depuis sa primo infection, il y a quelques années, Thomas a l'impression que le traitement est toxique et qu'il le mine. Il avait arrêté sa trithérapie durant une année et avait vu sa qualité de vie s'améliorer grandement. Depuis, il est traité en continu et se sent en moins bonne forme physique.*

*Pour lui les ARV le diminuent et il pense qu'ainsi il ne vivra pas très longtemps. Pourtant, les deux amis prennent le même traitement.*

Ce matin nous avons essayé de définir la qualité de vie et sa mesure. Nous avons pu constater que cette dimension a désormais

été introduite dans de nombreuses recherches. La table ronde qui va suivre va nous permettre de voir dans quelle mesure et selon quelles modalités les résultats de ses recherches sont exploités dans les pratiques quotidiennes.

**Cécile Goujard :** Le problème est de savoir ce que l'on met derrière la qualité de vie et derrière cette sensation de bien être général. Cette sensation est extrêmement variable d'un patient à un autre, d'un traitement à un autre. Comme le montre les témoignages, à partir d'un même traitement, le vécu peut être extrêmement différent.

Par ailleurs, avec l'évolution de la prise en charge hospitalière et des structures hospitalières, il est désormais nécessaire pour le patient et pour sa qualité de vie d'avoir un correspondant qui puisse le suivre régulièrement en ville. L'hôpital ne peut plus être le premier recours comme auparavant.

**Philippe Roussard :** Je pense qu'à l'hôpital, les consultations vont de plus en plus s'espacer, que les médecins référents vont assurer le suivi du traitement ARV mais que ce sont les médecins de ville qui vont prendre en charge le patient dans sa globalité. Je suis dans une association qui essaie de recruter des médecins de ville pour participer aux activités sur le VIH et c'est de plus en plus difficile. Le cas de figure du médecin qui est référent à l'hôpital et également installé en ville est rarissime. Il y a là un véritable enjeu en ce qui concerne l'optimisation de la prise en charge pour une meilleure qualité de vie. Si nous voulons que les patients soient d'avantage pris en charge en ville, il va falloir mettre en place une sensibilisation des médecins libéraux. Je ne sais pas sous quelle forme mais les associations vont avoir un rôle extrêmement important à jouer.

**David Friboulet :** Quand les gens viennent me voir, ce n'est pas officiellement pour leur séropositivité. Lorsque je leur demande comment ils vivent leur séropositivité, tous me répondent « bien », que leur médecin dit que tout va bien. Pourtant, au fur et à mesure des séances, nous comprenons que tout ne va pas bien, que la situation ne peut pas être bien vécue et que nous ne pouvons pas en parler si facilement. De plus en plus de patients ne peuvent pas dire leur séropositivité, ils ne parviennent pas à s'exprimer sur l'impact de celle-ci dans leur vie. Ils n'arrivent pas à parler de sexualité, de dysfonc-

tionnement érectile, de perte de libido, des effets indésirables et c'est pour cela qu'ils viennent en parler en thérapie.

Je m'interroge aussi sur la question de la dicibilité (capacité à dire son statut). Souvent les personnes qui entrent en thérapie sont séropositives depuis des années. Je me demande s'il n'y a pas eu une marche ratée de l'accompagnement psychologique au moment de l'annonce. Le séisme psychique de l'annonce de la séropositivité entraîne naturellement un repli sur soi qui est très long à lever. De plus en plus, je me dis qu'il faudrait se concentrer sur l'annonce. C'est un moment où l'on peut envisager beaucoup de choses comme la prévention ou la procréation qui sont trop souvent abordées après coup, après beaucoup de souffrance et d'actes manqués.

**Gilles Mignot :** J'ai une expérience du sujet de la qualité de vie dans deux autres domaines. D'abord, à la revue *Prescrire* où je me suis beaucoup occupé d'évaluation, notamment des anticancéreux. D'autre part, parce que dans la vie civile je suis aussi psychiatre dans un centre qui s'occupe des douleurs chroniques.

Les cancérologues et l'industrie pharmaceutique se sont intéressés depuis longtemps à la qualité de vie. Ils ont été dans les premiers à s'en préoccuper. Ils ont trouvé que la qualité de vie était un bon objet en termes de communication. Néanmoins, il n'y a pas, actuellement, d'Autorisation de Mise sur le Marché en cancérologie basée sur la qualité de vie. En effet, avec les agences telles qu'on les connaît maintenant, il n'y a pas besoin d'aller chercher cette sophistication pour avoir une AMM. Les exigences en matière de qualité de vie des agences sont secondaires. La qualité de vie, même si nous en parlons, fait partie des critères d'évaluation secondaires. Cela fonctionne uniquement en termes d'image de marque.

Dans le domaine de la douleur, nous avons depuis très longtemps utilisé des échelles, d'abord dans la recherche, puis dans les soins quotidiens. Cependant, ces échelles n'ont pas été correctement utilisées, chacun les a utilisées à sa façon. Il est évident que cela n'a pas fait beaucoup progresser la relation médecin-malade.

En ce qui concerne le VIH, j'ai beaucoup d'inquiétude. Il n'y a pas d'échelles qui soient vraiment satisfaisantes. Il n'y a pas beaucoup d'expériences cliniques, il faut aller voir dans

des sous-échelles pour trouver un petit quelque chose en faveur du médicament que nous étudions... C'est une recherche qui doit effectivement continuer mais qui aujourd'hui, n'est pas très avancée. Par ailleurs, le plus important pour moi n'est pas le résultat d'une recherche qui me dit que tel médicament augmente d'une façon générale la qualité de vie mais plutôt l'impact que cela aura pour le patient que je vois dans mon cabinet.

Je me demande si le plus grand danger n'est pas que le terme de qualité de vie soit un cache misère, que nous oublions le fait qu'il y existe une relation médecin malade et que la première qualité du médecin devrait être l'écoute. Je me demande si toutes ces échelles de la qualité de vie qu'on nous vante ou qu'on va nous vanter ne sont pas tout simplement destinées à remplacer une écoute humaine du patient.

**Marek Korezk :** Parmi les gens qui appellent Sida Info Service, ce qui ressort en premier, est qu'ils ne sont pas entendus. Ils demandent principalement à parler. A l'hôpital, ils ne sont pas entendus, à tel point que parfois il faut des semaines d'écoute avant de pouvoir aborder d'autres choses avec eux au téléphone. J'entends qu'à l'hôpital, pendant la consultation qui dure 15 minutes et qui est espacée de trois mois, le praticien téléphone pendant 5 minutes, qu'il rédige l'ordonnance pendant 5 minutes et que la personne rentre à la maison. En tant que personne vivant avec le VIH, je ne vis pas cela. Je suis soigné dans un service hospitalier de la région parisienne avec une file active assez conséquente : il s'agit de l'hôpital Raymond Point carré à Garches. Mon praticien me reçoit quand j'en ai besoin, selon une périodicité qui varie de un à 6 mois. A chaque fois que je le vois, il me déshabille, m'ausculte. La consultation dure le temps qu'il faut et la plupart du temps c'est une heure. Je suis vraiment agacé par le fait que cela ne soit pas possible ailleurs! J'entends également d'autres différences. Il y a une grande disparité régionale, sur des critères cette fois-ci beaucoup plus objectifs. Nous connaissons des régions françaises où les patients ne sont pas entendus, où les ordonnances sortent un petit peu de l'ordinaire et où le succès thérapeutique n'est pas au rendez-vous. Curieusement, dans d'autres régions où le praticien n'a pas forcément la réputation d'être parmi les plus sympathiques, les

patients sont heureux, bien reçus, écoutés et le succès thérapeutique est au rendez-vous.

Je suis assez d'accord sur le fait que l'essentiel des dégâts se fait autour de l'annonce de la séropositivité. Ce qui se passe autour de l'annonce conditionne énormément la suite des événements.

## Interventions de l'assistance

**Bruno Spire :** M. Mignot je ne suis pas du tout d'accord avec ce que vous avez dit. Certes, les outils de qualité de vie ne sont peut être pas idéaux, mais il n'en demeure pas moins qu'ils ont une certaine validité. Quand vous regardez des résultats, les CD4 ne mesurent pas le système immunitaire de manière parfaite, c'est un indicateur où il y a aussi plein d'imperfections. De la même manière, avec les outils de qualité de vie même s'il y a des imperfections, vous avez au moins quelque chose d'objectif pour pouvoir évaluer la situation. Quand il s'agit de choses un peu comportementales, nous savons très bien que les médecins classiques ont tendance à rejeter ce qui n'est pas de leur domaine. Nous en avons l'habitude depuis des années.

En ce qui concerne le côté individuel et collectif, vous dites que cela ne sert à rien d'avoir des résultats collectifs car ce que vous regardez c'est l'individu et que chaque cas est différent. Il y a un côté un peu obscurantiste dans tout ça. De la même façon, je suis peut-être un peu radical, mais je suis choqué par ce que vous avez dit d'un point de vue scientifique. Vous dites que par rapport aux symptômes perçus, il n'y a qu'à regarder la tolérance ; mais justement, toute la littérature montre que les symptômes perçus et la tolérance clinique ce n'est pas la même chose. C'est un point de vue subjectif qui compte aussi et qui influence plus les comportements que la tolérance. En ayant encore une approche complètement médico-centrée, vous ne voulez pas regarder et mesurer ce que perçoit le patient à tort ou à raison, par rapport à la tolérance. Mais c'est pourtant ça qui conditionne son comportement. Pourquoi opposer la recherche avec les qualités humaines ? Nous n'opposons pas les qualités humaines des praticiens lorsqu'il s'agit des recherches cliniques,

pourquoi le faire pour les sciences sociales ? Nous pouvons très bien faire de la recherche et avoir aussi une prise en charge globale, aussi bien médicale que psychosociale, qui soit le plus adaptée possible. L'un doit nourrir l'autre.

**Gilles Mignot :** Je crois que vous m'avez mal écouté... Nous sommes assez d'accord sur le fait que je ne fais pas plus confiance au CD4 qu'à la qualité de vie. Je n'ai pas parlé de CD4, je n'ai pas parlé d'approche médico-centré mais de tout l'inverse. Je ne vous ai pas entendu parler ce matin de niveau de preuve ni des critiques méthodologiques des essais que vous avez présentés. Je ne crois pas qu'il y ait débat entre la science et la nécessité des essais cliniques. À la revue *Prescrire* nous sommes bien placés pour dire que les essais cliniques ça sert à quelque chose... Il y a deux domaines, les essais cliniques, le résultat scientifique et l'extrapolation.

**Fred Bladou, AIDES Paris :** Je trouve complètement incohérent de parler depuis ce matin de qualité de vie des malades et de ne pas avoir abordé une seule seconde, à part le psychologue à la table, des problématiques liées à la sexualité. Est-ce le dispositif interassociatif qui fait qu'aujourd'hui nous ne parlons plus de sexualité pour éviter des sujets qui fâchent ? En tout cas, c'était une grosse carence pour moi et c'est un vrai problème aujourd'hui.

Je tenais également à réagir suite aux interventions de deux personnes à la tribune. Madame Goujard, je vous rassure, les personnes qui sont observantes ont envie de venir voir les médecins. Seulement, si nous parlons de prise en charge globale, il faut aussi parler des baisses de crédit et du coût de la santé pour les malades du sida. Nous savons très bien qu'aujourd'hui pour un tiers des malades, aller se faire soigner coûte trop cher ! Ce n'est donc pas l'envie qui manque, mais ce sont les moyens.

Concernant la prise en charge en ville, vous avez parlé du rôle important des associations. Là aussi, je voudrais dire que sur un plan politique aujourd'hui c'est la seule réponse qu'on nous propose dans un contexte de baisse de budget. On nous explique que les associations devraient se substituer partiellement au travail de l'Etat. Je trouve que ce discours est extrêmement pernicieux et dangereux. Nous en voyons déjà les conséquences et la situation ne va pas s'améliorer.

**Cécile Goujard :** Je vais répondre sur le point sur lequel vous m'interpellez à savoir l'envie d'aller à l'hôpital. Je pense qu'un certain nombre de personnes ont une lassitude à se rendre à l'hôpital, année après année. Celles que nous voyons par définition sont celles qui sont attachées à l'hôpital et que l'hôpital ne rejette pas. Le problème vient du fait que si nous avons longtemps travaillé en équipe et particulièrement autour des personnes séropositives, il est vrai que cette disponibilité est depuis quelque temps moins importante. En même temps, il n'y a pas de raison que les médecins de ville ne participent pas à la prise en charge des malades. Il faut donc une écoute partagée.

Concernant l'annonce de la séropositivité, c'est une période encore assez encadrée et c'est peut être juste après celle-ci qu'on « lâche » les malades, et trop vite. Dans les semaines qui suivent l'annonce, nous voyons régulièrement les gens, nous leur proposons une prise en charge psychologique mais après nous relâchons peut être trop vite le suivi et l'encadrement.

**David Friboulet :** Je vais vous faire part de témoignages pour compléter la discussion. Il s'agit d'un patient avec qui je parle de sexualité depuis trois ans, alors qu'il ne pouvait pas en parler avec son médecin. Sa charge virale est indétectable, ses CD4 sont à 1500, donc tout va bien. Cependant, il a une honte totale face au fait de ne plus pouvoir avoir d'érection et cela lui « bouffe » la vie. C'était impossible d'en parler avec son médecin. Il a fallu un travail de trois ans pour qu'il réussisse enfin à lui en parler et au final, son médecin l'envoie voir un sexologue. Il lui fallait alors à nouveau être capable de se mettre à nu. Cela a nécessité un deuxième travail de trois semaines pour qu'il arrive à aller à cette nouvelle consultation. Au final il est sorti de chez le sexologue avec une ordonnance de Cialis®, sans avoir pu dire à ce médecin qu'il n'avait pas les moyens d'en acheter. La place de la parole, la capacité des médecins à questionner de façon globale, c'est très important.

Un autre exemple, celui d'un patient dont on a changé le traitement pour qu'il puisse reprendre de la masse musculaire. Aucun dialogue n'a été ouvert autour de ça, il ne comprenait pas pourquoi on lui changeait de traitement. Le nouveau traitement a donc été mal vécu. Par ailleurs, ce patient a arrêté ses antidépresseurs, et il n'en a pas parlé à son

médecin car celui-ci ne lui a pas posé la question. Il est ici question de la dynamique dans la relation médecin-patient.

**Hicham M'Ghafri :** je me demande si les médecins en ville sont bien armés pour être à l'écoute de telles problématiques. Leur formation est insuffisante et ce que nous prépare l'ETP est inquiétant. Les médecins ne sont pas assez préparés pour être à l'écoute des problèmes de sexualité, de précarité, des 'malheurs' de leurs patients. Ils se protègent, ils ne sont pas assez ouverts au dialogue sur ces sujets.

**Martin Duracinsky :** Le problème de la sexualité est un problème qui concerne à la fois la recherche biologique mais aussi sociale. J'aimerais poser une question à M. Mignot concernant ses propos. Est-ce que vous vous basez sur des publications concrètes lorsque vous mettez en avant la mauvaise communication entre les médecins et patients et la mesure de la qualité de vie. Je voudrais vous renvoyer à des publications qui affirment que le fait de mesurer la qualité de vie améliore la communication entre les médecins et leurs patients, en plus d'améliorer la qualité de vie de ces derniers. Il faut donc se mettre en adéquation avec les moyens de communication actuels et faire de la recherche à partir de ceux-ci.

**Gilles Mignot :** Je n'ai pas parlé sans référence bibliographique à l'appui. Je crois qu'il ne faut pas se tromper. Il est normal qu'il y ait des recherches sur la qualité de vie. Mais j'analyse la situation à partir d'un point de vue pratique et de ce qui s'est passé dans le domaine de la douleur. Il y a eu beaucoup de recherches et je vois l'utilisation pratique qui en est faite. Il existe un 'voyeurisme' médical qui s'est développé autour de ses échelles. On mesure tout, la confidentialité n'est pas toujours respectée. Et nous voyons peu de choses se concrétiser. Nous formons des infirmières à la douleur qui reviennent nous voir six mois après pour nous dire que derrière il n'y a rien, pas de protocole. Effectivement il faut une recherche, mais je mets en garde contre la mauvaise utilisation quotidienne de ces travaux.

**Bastien Noel, association Envie, Montpellier :** L'association Envie travaille sur l'amélioration de la qualité de vie. Notre activité a notamment pour objet d'aider les personnes à voir ce qui est améliorable dans leur vie au quotidien et

à trouver les outils qu'elles peuvent mettre en place à cette fin. Je suis content de la remarque de Fred. J'ai l'impression que la qualité de vie est envisagée soit du côté de la recherche biomédicale soit sur le lien patient-médecin, et donc d'un point de vue extrêmement médical. Or, pour moi, la qualité de vie, c'est bien plus large que ça. Cela touche aux questions sociales, à la capacité financière, à l'accès à la culture, à une sexualité épanouie, à l'affectif et tout ceci n'est pas qu'une question de médecins. Ce sont bien les personnes qui sont les seules capables d'évaluer où elles en sont dans leur qualité de vie, si celle-ci est dégradée ou pas et quels sont les leviers qu'il faut actionner. La qualité de vie c'est aussi la question du projet de vie, et surtout la question de la stigmatisation et de la discrimination. Quand toute l'énergie est passée à combattre une discrimination quotidienne soit par la dissimulation, soit par le combat, quelle énergie reste-t-il pour avoir une qualité de vie au quotidien ?

**Hugues Fischer :** Le TRT-5 a souhaité limiter cette journée au champ thérapeutique et à la prise en charge.

**David Friboulet :** La qualité de vie n'est effectivement pas qu'une question de médecin. La relation soignant-soigné dépend aussi du soigné et de sa capacité à investir la relation et à dire les choses. Beaucoup de choses se jouent dans cet espace « annonce-post annonce », dans la projection et la capacité à dire. J'ai mené une recherche sur les auto-tests VIH, et je cherchais des questionnaires sur le sentiment que les personnes ressentent quand elles apprennent leur séropositivité ou d'autres pathologies lourdes. J'ai cherché partout et je n'ai rien trouvé. On mesure la dépression, les symptômes qui s'installent après plusieurs mois mais il n'existe rien concernant les faits immédiats. Il faudrait essayer de préciser qualitativement les choses autour de l'annonce afin de voir ce que nous pourrions faire pour mieux soutenir et renforcer la personne dans cette étape.

**Cécile Goujard :** Je coordonne la cohorte PRIMO qui prend en charge les patients au moment de la découverte de la séropositivité et c'est une bonne idée d'essayer d'implanter quelque chose sur ce qui se passe autour de l'annonce.

**David Friboulet :** Quand les gens viennent en psychothérapie, nous travaillons autour de deux

émotions, la peur et la culpabilité qui ont été forgées dès l'annonce.

**François Berdoug-Le Blanc :** Je ne sais pas comment prendre la remarque de Bastien. Soit comme un compliment qui signifierait que le TRT-5 est légitime à traiter d'un sujet dans sa globalité, soit comme un reproche qui signifierait que nous sommes trop réducteurs. Je crois qu'au TRT-5 nous avons tout à fait conscience que la qualité de vie est un processus global et pluridimensionnel. Il se trouve que nous sommes un collectif qui travaille sur la prise en charge thérapeutique et la recherche clinique. Nous avons effectivement choisi de traiter ce sujet de la qualité de vie à travers notre regard qui est l'évaluation et le développement des molécules, les soins, la prise en charge. Evidemment, dès que nous sommes dans le soin et la prise en charge, nous glissons logiquement vers la qualité des soins. Nous n'avons pas choisi de passer en revue l'ensemble des dimensions de la qualité de vie, d'abord parce que vous êtes très nombreux dans la salle à vous intéresser au sujet, que ce n'est pas un sujet nouveau et que toutes les associations plus ou moins y travaillent de leur point de vue. Ensuite, nous nous sommes intéressés à notre cœur de métier, c'est-à-dire à l'action que nous pouvons avoir en matière de recherche clinique et de développement de molécules. Ce qui ne veut pas dire que nous nous désintéressons du reste.

J'ai une question pour les médecins, les soignants et les personnes vivant avec le VIH. Il y a de la recherche clinique qui évalue des molécules, des stratégies et en sort des données de qualité de vie. Comment tout ceci impacte, ou pas, concrètement les choix thérapeutiques ? Par ailleurs, ce choix est-il uniquement celui du médecin ou se fait-il avec le malade ? Dans l'affirmative, comment la recherche vient nourrir une discussion ? Sur quelles stratégies le choix commun se fonde-t-il ?

**Hicham M'Ghafri :** Pouvez vous nous dire si le rapport d'experts relatif à la prise en charge des personnes infectées par le VIH aborde cette question ? Si oui, est ce que cela est suffisant, clair ou est ce qu'il manque des choses ?

**Cécile Goujard :** Nous n'allons pas vous dire que nous ne tenons pas compte de la qualité de vie de nos patients. De façon évidente

quand nous dialoguons, nous prenons en compte les réponses des patients. Mais c'est vrai qu'il est également important pour nous d'avoir des visions plus objectives. Aujourd'hui, nous savons que les traitements sont plus confortables. Peut-être que, de fait, nous pourrions avoir tendance à négliger des petits symptômes qui peuvent malgré tout altérer la qualité de vie de façon durable.

Pour le rapport d'experts, il s'est en effet intéressé aux conditions de vie, dans le chapitre « conditions de vie pour un succès thérapeutique ». Nous en revenons donc à la prise en charge thérapeutique. Néanmoins, le thème des ressources a été beaucoup abordé avec toutes les dépenses induites par la prise en charge, au-delà de l'hôpital. En ville, je pense que vous avez peut-être d'autres indicateurs.

**Phillipe Roussard :** Nous commençons de plus en plus à changer le traitement sur la base d'effets secondaires qui sont mineurs pour le médecin mais qui sont importants pour la qualité de vie des patients. Il faut bien comprendre aussi que le médecin peut avoir ses propres angoisses par rapport à cette stratégie et que les choses doivent aller doucement. J'ai l'impression que les médecins répondent de plus en plus à la demande des patients pour améliorer leur qualité de vie. Au niveau des effets secondaires, il me semble qu'en ville les médecins prennent de plus en plus le temps de traiter du mieux qu'ils peuvent certains d'entre eux.

**David Friboulet :** Il existe une réelle problématique qui est celle du médecin qui prescrit un test VIH sans ouvrir un dialogue avec son patient, comme cela se fait malheureusement souvent. Dans une telle hypothèse, je me demande bien quelle parole sur la sexualité pourra émerger ensuite si le test est positif.

**Intervention de la salle :** Nous avons évoqué la question de l'industrialisation du test. Je pense qu'il faut se poser la question de pérenniser cette modalité de dépistage ou pas, dans les Centres de Dépistage Anonyme et Gratuit par exemple. C'est une question qu'il faut maintenant légitimement se poser. Peut-être que cela évitera aussi des traumatismes.

Par rapport aux catégories socioprofessionnelles, je voudrais introduire un bémol. Il n'y a pas le monde hospitalier d'un côté, le monde de la ville de l'autre, et des capacités inhérentes à chacun d'entre eux. Tout ceci s'articule et

repose sur les compétences des médecins qui intègrent, ou n'intègrent pas les nouveaux champs. Je ne crois pas que nous puissions dire que les compétences sont liées au secteur où l'activité s'exerce. C'est contre-productif par rapport au travail de collaboration qui doit s'instaurer entre ces différents secteurs mais aussi avec le monde associatif.

**Hicham M'Ghafri :** Les gens sentent pourtant une différence. Ceci relève peut être plus du ressenti du patient que des compétences du professionnel.

**Cécile Goujard :** Dans le rapport d'experts, il était effectivement recommandé d'amplifier les liens entre les différents acteurs de santé.

**Christophe Depeau, Actif Santé :** Si à Paris il n'y a que 30 ou 40 médecins de ville qui s'occupent du VIH, imaginez ce que cela donne en province... Je suis assez inquiet car dans la prise en charge du VIH, il y a une somme de connaissances à avoir, d'éléments à prendre en compte et pour lesquels il est nécessaire de travailler au quotidien afin d'en garder la maîtrise. Existe-t-il un élément qui motiverait plus les généralistes à s'engager vers la prise en charge des personnes séropositives justement ?

**Philippe Roussard :** J'attends beaucoup des associations pour que les libéraux prennent en charge les patients. Dans les deux ou trois années qui viennent, je pense que la situation va être difficile. Les consultations hospitalières vont s'espacer et il n'y aura pas de médecins en ville pour assurer la prise en charge. Sur la question de savoir pourquoi les médecins traitants ne s'investissent pas, je n'ai pas de réponse. Les associations ont un rôle à jouer qui ne reviendrait pas à se substituer à l'État mais qui serait plutôt l'impulsion d'une dynamique collective.

**Cécile Goujard :** Les médecins de ville répondent aussi à la demande de leur patient. Si un patient prend l'habitude d'aller voir son médecin de ville, il y a un lien qui s'établit. La sophistication de la prise en charge ne nécessite pas non plus d'être systématiquement à l'hôpital.

**Intervention de la salle :** En ce qui concerne l'annonce : depuis quelque temps il y a des non-médecins qui sont amenés à faire des annonces de séropositivité dans le cadre de

recherches sur le dépistage rapide (cette personne parle de l'évaluation des tests rapides dans le cadre associatif « com test » (il s'agit de projets d'évaluation des tests à résultats rapides dans le cadre associatif, tel COM'TEST). J'ai participé au protocole de formation des personnes qui participent à ces recherches et qui annoncent donc ces résultats. La culpabilité, je la voyais du côté des volontaires. Nous avons travaillé sur le fait qu'ils participent à la liberté des personnes de connaître leur statut sérologique. Ces recherches donneront évidemment lieu à des évaluations aussi bien du côté des volontaires que des personnes ayant eu recours au test.

**Serge Gauthier, Centre LGBT de Paris :** Au centre, nous recevons très régulièrement des personnes qui ont eu une annonce qui a été un échec complet. Des gens qui ne savent pas pourquoi ils sont mis sous traitement et ils ne vont donc pas obligatoirement être observants. Il faut arrêter de trouver des excuses systématiques aux médecins. Il va falloir, après 25 ans d'épidémie de sida, dire que quels que soient les moyens existant, quand il n'y a pas d'écoute du patient, tout ce qui est mis en place, proposé, ne sert à rien. Derrière, ce sont des infirmiers qui rattrapent le tir. Il s'agit d'une volonté réelle d'écouter le patient et rien d'autre.

**David Friboulet :** Concernant l'annonce, je suis d'accord sur le fait qu'il y ait des échelles différentes dans la réception. Mais même pour l'auto test, il faut penser en termes de santé publique. Si des gens n'ont pas envie de parler de leur intimité, il s'agit là d'une offre qui permet de trouver une écoute au moment où ils en ont besoin.

Dans la relation patient-soigné à laquelle on faisait référence ce matin, je pense que cela repose beaucoup sur l'alliance thérapeutique. Je me demande si, en terme de recherche, nous ne pourrions pas lancer une évaluation annuelle du soigné, sur ce qu'il pense de sa prise en charge et mettre en place la même chose du côté du médecin. Cette enquête de satisfaction interactive pourrait améliorer la prise en charge et la prise de conscience de la qualité de vie.

**Marek Korzek :** Je suis un peu face à un dilemme, celui du séropo 'professionnel'. Réduire la qualité de vie à la relation soignant-soigné ou à des résultats d'études

me semble insuffisant et dépassé. Dans ma pratique professionnelle, je vois l'énorme avantage que trouvent les patients à être écoutés sur les lignes de Sida Info Service. Mais par contre, en tant que professionnel, si je ne leur montre pas que je peux entendre ces différentes problématiques, jamais je ne les entendrai. En ce qui concerne l'annonce, lorsque lors d'un entretien je dialogue avec quelqu'un qui vient d'apprendre sa séropositivité, je ne me fais pas de grandes illusions sur le fait que, dès la vingtième minute de l'entretien, il ne restera pas grand chose. Compte tenu de cela, j'essaie d'aborder la problématique dans sa globalité et de montrer à la personne qu'il y a plein de choses possibles et que c'est à elle de choisir. L'associatif est une pierre angulaire aujourd'hui. Il y a donc d'autres façons de prendre en compte les personnes afin qu'elles trouvent leur chemin, qu'elles aient des perspectives. Les associations peuvent contribuer à redonner ce désir aux personnes. Il y a une vraie différence entre la qualité de vie dans la recherche et la qualité de vie dans le soin.

**Médéric Pouillé, Act Up-Paris :** Il faut que le malade ait un minimum d'information et je trouve que les médecins n'incitent pas les patients à cela. Je suis dans une association, je me suis informé. Par exemple, il y a quelques mois, mon médecin m'a proposé de changer de traitement pour un autre, avec moitié moins de comprimés, mais avec davantage d'antiprotéase. Sur sa grille de lecture c'est très bien, et il persiste. J'ai pu lui produire des contre-arguments grâce à ma connaissance. Il y a effectivement beaucoup de sources d'information mais celles-ci sont assez peu diffusées chez les médecins VIH. Pour avoir une bonne écoute, cela nécessite un minimum d'information. La question est donc de savoir quel type de communication le médecin peut avoir auprès du malade pour le pousser à se former ?

**Marek Korzek :** Avant d'être dans le VIH, j'ai travaillé sur la prise en charge des usagers de drogue. Lors de colloques, les raisons de l'échec de l'aide sociale étaient mises en lumière. Quand on rentre dans une cure, on doit renoncer, abdiquer une partie de ses prérogatives. On rentre dans les soins en se restreignant. La même attitude peut exister dans le VIH. Il y a le médecin qui a le dernier mot et on doit lui dire « oui ». Les gens perdent leur capacité d'initiative et il faut donc aller vers quelque chose qui la favorise. L'auto-support, notamment.

**Cécile Goujard :** J'ai pris conscience du fait que les patients sont très déstabilisés quand le médecin veut changer de traitement alors qu'ils n'en font pas la demande.

**Chloé, AIDES Paris :** Pour optimiser la qualité de vie, ne faudrait-il pas développer des recherches-action qui permettraient d'inclure les compétences du patient expert ?

**David Friboulet :** Il y a, en psychiatrie, à l'Établissement Public de Santé Maison Blanche : un projet de recherche action sur la participation des personnes atteintes de troubles psychiques à leur projet de vie.

**Bruno Spire :** Tout le monde tourne autour du pot. Pour l'optimisation de la qualité de vie, c'est l'implication des associations dans la prise en charge qui compte et ce sur la base du vécu des personnes concernées. Nous ne pourrions pas avancer dans le débat de la qualité de vie sans cela. Pour ce faire, nous n'avons pas besoin d'être 'labellisés' par la HAS. Nous avons à faire nos preuves et nous pouvons parfaitement faire partie du processus de prise en charge sur la qualité de vie.

**Guy Molinier, Act Up Sud Ouest, TRT-5 :** Je vais émettre un petit bémol en ce qui concerne les associations. Celles-ci ne couvrent pas nécessairement tout le territoire et ne peuvent donc pas informer tout le monde.

En ce qui concerne la prise en charge, il existe des régions où il n'y a qu'un médecin VIH. La prise en charge globale nécessite donc des moyens que nous avons de moins en moins. Avec la réforme de la santé, les spécialités sont regroupées dans des hôpitaux différents : le patient va devoir passer sa journée à courir de l'un à l'autre pour pouvoir malgré tout accéder à une prise en charge globale. La qualité de la prise en charge est un service public que la politique de Roselyne Bachelot remet totalement en cause.

**Jean-Pierre Bibard, Actif Santé :** Aujourd'hui, il y a des fermetures de services en province et les patients doivent se répartir acrobatiquement dans des services déjà surchargés. Il y a tout un travail de plaidoyer à faire auprès des tutelles pour empêcher que la rentabilité prime sur tout. n

# Évaluation des médicaments : perspectives dans le VIH

Mira Pavlovic

Responsable de la cellule des « avis scientifiques » à la Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques de l'AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) à Saint-Denis, et Vice-chair du Scientific advice working party, European Medicines Agency<sup>(1)</sup>, à Londres. Elle est également médecin référent VIH au service de dermatologie de l'hôpital Tenon, à Paris.

Je suis la représentante de la France au sein du groupe de travail « Efficacy Working Party » (EWP) de l'EMA. C'est à ce titre que l'on m'a demandé de vous présenter la réflexion et le travail de l'agence européenne sur l'inclusion de la qualité de vie dans l'évaluation des médicaments. L'EWP élabore des recommandations sur le développement clinique des médicaments dans tous les domaines thérapeutiques. Il ne s'agit pas de recommandations proprement « thérapeutiques », même si les recommandations « thérapeutiques » liées aux produits sont bien sûr intégrées à notre travail.

L'EWP produit de nombreuses guidelines, dont un document récent sur le VIH et un sur la qualité de vie liée à la santé (health-related quality of life) comme partie intégrante d'un programme de développement. C'est en 2002-2003 que nous avons décidé d'écrire ce document. Nous avons en effet constaté que la qualité de vie liée à la santé était mentionnée dans plusieurs guidelines de l'EMA, comme un critère d'efficacité ou comme un paramètre de sécurité des médicaments en développement, mais qu'il n'y avait pas de réelle définition de la qualité de vie liée à la santé et de méthode pour l'évaluer. Nous avions l'impression que les demandes d'inscription de l'effet des molécules sur la qualité de vie dans les résumés caractéristiques produit (RCP) étaient très rarement acceptées, quelle que soit la maladie. L'EWP m'a demandé de coordonner ce chantier. Pour m'aider dans cette tâche, j'ai nommé un médecin français, le Dr Olivier Chassagny, expert européen sur les questions de la qualité de vie liée à la santé.

Une année a été nécessaire pour trouver un accord sur la définition de ce dont nous parlions en tant que « régulateurs ». Nous avons choisi

de procéder par élimination. Nous avons décidé de ne pas parler de critères d'efficacité « simples » évalués par le patient (douleur, migraine, insomnie, etc.) car faciles à comprendre et à évaluer, ni de mesures intermédiaires (« activities of daily living » ou domaines isolés des questionnaires de la qualité de vie). Nous avons décidé de restreindre ce document à la « qualité de vie liée à la santé » dont nous avons repris la définition de l'OMS. La qualité de vie liée à la santé est un concept « multi-dimensionnel large, défini par la perspective du patient de l'impact de la maladie et de ses traitements sur la vie quotidienne et sur son fonctionnement social, psychologique, physique et bien-être ».

Chaque questionnaire de qualité de vie, quel qu'en soit le domaine, est multi-dimensionnel et compte de nombreuses composantes. Il explore différents domaines de la vie qui doivent être évalués, pour savoir si un médicament améliore la qualité de vie liée à la santé. Le document que nous avons produit, trop petit pour être appelé « lignes directrices », a été nommé « note de réflexion »<sup>(2)</sup> et a été adopté en juillet 2005. Son mérite est d'introduire cette notion de multi dimensionnalité comme une composante clef de la définition de la qualité de vie liée à la santé. On oublie que la qualité de vie n'est pas la qualité des soins mais la qualité de vie liée à la santé et/ou à la maladie et ses traitements.

Nous avons donc essayé de donner des recommandations aux autres régulateurs (les agences du médicament en particulier) sur la prise en compte de l'impact des médicaments sur la qualité de vie, que les firmes mettent en avant, et ainsi sur l'évaluation de cet impact.

Aujourd'hui, il n'y a pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) qui soit donnée sur la base

de la qualité de vie. Pour avoir une AMM, un nouveau médicament doit être efficace, un peu plus ou un peu moins que les autres, et bien toléré. Quand on parle de la qualité de vie liée à la santé, on considère qu'elle peut être évaluée en plus de l'efficacité et de la sécurité. Ce « plus » ne peut pas se substituer aux deux critères principaux. C'est un critère « optionnel ». Rien n'oblige les firmes à l'inclure dans le développement, mais si elles souhaitent développer un médicament qui démontrera une meilleure qualité de vie que d'autres, cela est tout à fait possible.

Les données sur la qualité de vie doivent être générées par des instruments validés pour la maladie en question. Vous avez évoqué ce matin le problème de la validation des questionnaires. C'est un travail fastidieux, long et compliqué dans lequel la place des patients est primordiale. L'information venant des patients est indispensable pour améliorer l'acceptabilité et la validité d'un questionnaire d'évaluation de la qualité de vie. Parmi les questionnaires génériques et spécifiques, il faut choisir le plus adapté pour explorer les domaines pertinents pour la maladie en question et son traitement. Comme vous le savez, de nombreux essais sont menés dans différentes pathologies et tout le monde utilise le questionnaire MOS SF-36. C'est un bon outil, mais est-il vraiment adapté à ce que vous voulez démontrer ? Est-il aujourd'hui adapté à la maladie et à ses traitements ?

Dans cette note, nous avons précisé comment obtenir une reconnaissance globale de l'impact du produit sur la qualité de vie (par exemple : « le médicament X améliore la qualité de vie liée à la santé ») et plus spécifique (par exemple : « le médicament Y a un impact positif sur les dimensions physiques de la qualité de vie »). Dans le premier cas, tous, ou presque tous les domaines de la qualité de vie doivent avoir été explorés, et les améliorations cliniques démontrées dans quasiment tous les domaines. Nous avons essayé de nous mettre d'accord sur ce « presque tous », mais combien de domaines doivent être améliorés pour qu'on considère que le médicament améliore « globalement » la qualité de vie ? Nous sommes restés vagues en disant que quasiment tous les domaines devaient être améliorés. Dans le second cas, il est possible qu'une firme demande la reconnaissance d'un effet positif du médicament en développement sur tel ou tel domaine spécifique de la qualité de vie, mais il faut que l'instrument de mesure développé ait été validé pour la maladie avant l'étude

menée par la firme. Il est également nécessaire que la pertinence clinique des améliorations que l'on observe dans ces domaines de la qualité de vie soit prédéfinie et documentée. Il ne suffit pas de démontrer que le petit « p » est inférieur à 0,01 dans les deux domaines en question. Il faut que ces améliorations aient une vraie signification pour le malade et pour son médecin.

Dans tous les cas, tous les résultats des essais cliniques menés doivent être fournis pour obtenir une AMM. Or, dans beaucoup de dossiers de demande d'AMM que nous évaluons, les données des essais ne sont fournies que sur quelques domaines de la qualité de vie, et celles de l'échelle globale. Nous demandons l'ensemble des données de qualité de vie.

Sur quels critères l'EMA décide-t-elle d'écrire dans le RCP d'un nouveau produit qu'il améliore la qualité de vie liée à la santé ?

La place de la qualité de vie dans l'évaluation des médicaments est variable selon les domaines thérapeutiques. Cette place est très importante pour toutes les maladies chroniques, mais il existe des différences. Ce n'est pas tout à fait pareil dans le VIH que dans le cancer ou d'autres maladies comme le diabète.

Il faut que les essais menés soient suffisamment longs, car si les études sont trop courtes, nous ne pourrions démontrer que l'amélioration éventuelle de la qualité de vie qui est directement liée à l'efficacité du produit à court terme.

Quelle que soit la maladie, l'amélioration de la qualité de vie doit être obtenue sans diminution de l'efficacité. Nous n'avons pas le droit d'autoriser les médicaments qui permettraient une meilleure qualité de vie mais une moindre quantité de vie (comparé à un autre produit actif). Dans le domaine du cancer, on autorisera un produit si son rapport bénéfice-risque est considéré comme acceptable et au moins comparable aux alternatives thérapeutiques existantes. Cela a fait l'objet de discussions très longues. Quand vous êtes malade touché par un cancer, vous pouvez décider avec votre médecin de vivre mieux même si c'est moins longtemps. Mais en tant que régulateur, on ne peut en aucun cas faire primer la qualité de vie sur l'efficacité. Si un produit a un rapport efficacité-sécurité considéré comme acceptable et que la survie est bonne ou meilleure qu'un traitement de référence, on doit l'autoriser. On voit

plus tard ce qui se passe concernant la qualité de vie. Il est donc fondamental de retenir que, dans l'évaluation des molécules, la première place revient au rapport efficacité-sécurité, la seconde à la qualité de vie.

Dans le VIH, maladie chronique, il est très intéressant d'évaluer la qualité de vie. L'espérance de vie est aujourd'hui longue et l'efficacité des traitements est très élevée : jusqu'à 90% de réponse virologique. La sécurité est acceptable à court terme (1 à 2 ans de traitement). La tolérance des traitements récents a été améliorée et les modalités d'administration du traitement ont été simplifiées. Après avoir dit tout cela, j'ignore comment démontrer de façon convaincante l'impact de nouveaux traitements sur la qualité de vie. L'impact du VIH sur la qualité de vie est certain ; comment évaluer l'impact des nouveaux traitements, très efficaces et assez bien tolérés, sur la qualité de vie ? C'est une question difficile.

J'ai essayé de chercher des exemples, parce qu'il me semblait inutile de parler du VIH sans n'avoir rien à dire sur les produits liés à cette pathologie. J'ai choisi les données issues de plusieurs essais. Le premier concerne un produit très efficace bénéficiant d'une AMM sur lequel nous avons des données de sécurité, d'efficacité et de qualité de vie, à la fois chez les patients pré-traités et chez les patients naïfs. Il s'agissait d'études comparatives, où une nouvelle bithérapie a été donnée en complément d'une thérapie optimisée déjà en cours. Le critère principal d'efficacité était la non-infériorité de la réponse virologique après un an, ce qui est tout à fait acceptable. Le critère secondaire était l'évaluation de la qualité de vie à un an. Les évaluations se sont faites à J0 et régulièrement pendant l'essai jusqu'à un an. Le score utilisé s'appelle FACIT (FAHI, « Functional Assessment of HIV Infection »). C'est un score qui comporte 44 items, noté de 0 à 4 ; le score maximal est de 176. Les patients qui ont été inclus avaient au départ un score très élevé, donc une bonne qualité de vie (autour de 121). Dans ces conditions d'une qualité de vie estimée bonne au départ, l'essai pouvait-il montrer une différence en matière de qualité de vie après un an ? Au bout d'un an, il y avait effectivement 1,64 point de différence entre les deux traitements. Avec un score total de 176, vous comprenez aisément que cela ne veut rien dire. Vous avez une courbe identique pour les deux traitements et

qui ne montre pas une amélioration notable entre les deux traitements. Ainsi, la firme en question n'a pas demandé que la qualité de vie soit prise en compte dans le RCP, car rien n'a pu être démontré avec ces essais. Les autres exemples sont similaires. Pour la même molécule étudiée chez les patients naïfs, on a une différence de 3,5 points à la fin qui ne constitue pas une différence notable. On n'a pas pu démontrer un quelconque changement entre le début du traitement et les deux produits.

Nous avons sélectionné deux autres produits qui ont utilisé à peu près les mêmes questionnaires. Ce questionnaire est-il un bon questionnaire ? Il est probablement bien, c'est un questionnaire qui a passé toutes les étapes de la validation, il est spécifique pour le VIH mais... il ne démontre rien. La première question que se posent les régulateurs est de savoir si ce questionnaire est sensible à l'intervention thérapeutique. Pour qu'un outil permette de démontrer quelque chose, il ne faut pas seulement qu'il soit bien validé pour la maladie, pour ses effets indésirables, pour la qualité de vie, pour tous les aspects évoqués plus tôt tels que sociaux, sexuels, psychologiques, fonctionnels et autres, mais il faut que le traitement entraîne une évolution positive, un changement de score. Si ce n'est pas le cas, l'EMA ne peut rien faire, et surtout ne peut pas affirmer qu'un produit améliore la qualité de vie.

Peut-on encore « gagner » sur la qualité de vie des patients VIH ? Certainement, mais comment le démontrer de façon convaincante dans le cadre des essais thérapeutiques ? Tous ces produits sont-ils comparables ? Peut-être. Est-ce que le questionnaire est sensible à l'intervention thérapeutique ? Peut-on encore gagner en qualité de vie quand on a des trithérapies ou quadrithérapies efficaces ? D'autres questionnaires plus spécifiques sont en développement. Il serait très intéressant pour nous de voir si ces questionnaires utilisés dans des essais vont donner de meilleurs résultats. Si de bons résultats sont constatés avec de bons questionnaires spécifiques, il y aura une place dans les RCP pour inscrire les améliorations apportées en matière de qualité de vie.

Les enjeux des régulateurs sont aujourd'hui de :  
▀ développer et valider des questionnaires ciblés et adaptés au contexte actuel de traitements efficaces et relativement bien tolérés ;

- ▢ identifier si ces outils de mesure sont sensibles à l'intervention thérapeutique, pour pouvoir les utiliser dans un cadre réglementaire ;
- ▢ définir la pertinence clinique de l'amélioration observée. J'insiste sur le fait que si le petit « p » est inférieur à 0,01, cela ne montre rien en soi. Il y a plus de malades que nécessaire pour démontrer l'amélioration sur la qualité de vie. Vous aurez la puissance statistique, ce n'est pas un problème ;
- ▢ mener des études comparatives qui incorporent vraiment la mesure d'efficacité : c'est un « garde-fou », on ne peut pas accepter de médicaments moins efficaces même si la qualité de vie est meilleure ;
- ▢ faire en sorte que les firmes fournissent toujours tous leurs résultats complets d'essais cliniques menés dans le domaine de la qualité de vie. Les firmes peuvent revendiquer l'inscription dans le RCP de l'impact de leurs produits sur la qualité de vie : il est de notre rôle de dire si cette dimension est démontrée et, le cas échéant, de donner notre accord.

En se mettant à la place des firmes, nous pourrions nous poser la question de savoir si dans le VIH aujourd'hui, mettre l'accent sur les produits

qui permettent d'améliorer la qualité de vie, à efficacité et sécurité identiques, est une stratégie de développement thérapeutique pertinente. La réponse est oui, car les régulateurs considèrent désormais que l'enjeu est majeur, ce qui était moins le cas auparavant. C'est donc une option stratégique possible, à condition de respecter les nombreuses pré-requis que l'EMA a définis.

En conclusion, dans le VIH, quand on évalue le rapport bénéfice-risque fondée sur l'efficacité et la sécurité, même à l'heure actuelle, on pense qu'une bonne efficacité va impacter directement sur la qualité et la quantité de vie. Je ne sais pas quelle est la réelle marge de manœuvre pour évaluer l'impact des molécules sur la qualité de vie liée à la santé dans cette pathologie. Si aujourd'hui, des trithérapies offrent une très bonne efficacité et une très bonne sécurité, c'est déjà beaucoup. ▢

#### Notes :

1. EMA, anciennement EMEA.
2. « Reflexion paper ».

# Données de qualité de vie dans l'évaluation des médicaments

François Meyer

Directeur de l'évaluation médicale, économique et de santé publique à la Haute Autorité de Santé (HAS) à Saint-Denis.

Je vais pour ma part m'intéresser au sujet de l'utilisation future des données de qualité de vie dans le cadre de l'évaluation de médicaments par la HAS, en vue de leur remboursement.

Il est premièrement nécessaire de rappeler les caractéristiques du système Français pour l'accès au remboursement :

- ▢ L'évaluation préalable nécessaire par la HAS. Tous les médicaments sont évalués avant remboursement.
- ▢ La décision de remboursement et de prix. Ces prix sont décidés par un comité interministériel, le comité économique des produits de santé. Ce

comité n'a aucun rapport direct avec la HAS. Il négocie avec les firmes et accorde les prix. Ce comité établit un lien entre l'avis de l'évaluation de la commission de la transparence qui évalue les médicaments et les prix accordés. Si nous ne leur reconnaissons pas de progrès, les médicaments nouveaux ne peuvent rentrer dans le système de remboursement que s'ils apportent une économie.

- ▢ Le système est fait de réévaluations régulières comme à l'AFSSAPS, à l'EMA et pour l'AMM.

Le contexte est différent selon les pays et n'est pas forcément fixé. Il existe des systèmes à prix

régulés, comme en France et des systèmes à prix libres, comme en Grande Bretagne. Nous fixons les prix en tenant compte d'une évaluation initiale alors que les Anglais partent du prix décidé par la firme et mettent en rapport ce prix avec l'efficacité, les effets secondaires, la qualité de vie... enfin tout ce que peut apporter le médicament pour apprécier si son rapport coût/efficacité est favorable ou non.

Nous avons en France un système de liste positive avec examen de 100% des médicaments avant l'AMM, alors que d'autres pays, comme l'Allemagne, ont une liste négative où les médicaments sont remboursés lorsqu'ils ont l'AMM mais avec la possibilité, après évaluation, de décider de ne plus en rembourser certains.

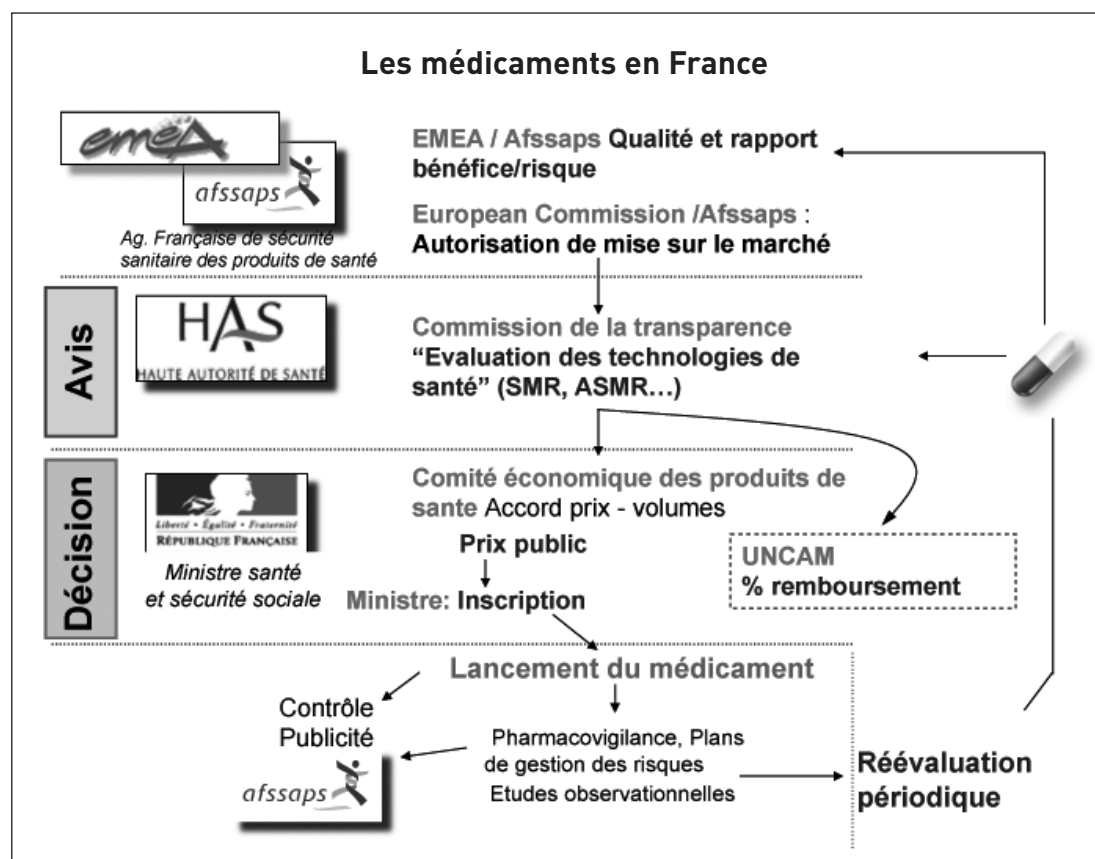
De plus, les niveaux de décision sont différents. En France, nous avons deux décideurs : un négociateur et décideur pour le prix qu'est le comité économique, puis les ministres de la santé et de la sécurité sociale qui décident d'inscrire au Journal Officiel les médicaments autorisés au remboursement.

Les niveaux de financement peuvent être différents. En France, tout est à un niveau national.

En Angleterre, il existe des « Primary Care Trust » qui ont un budget fixe dans l'année avec lequel ils doivent composer pour soigner et pour couvrir l'ensemble des coûts de santé de la région dont ils ont la charge.

Nous évoluons dans un système où nous partons d'une base scientifique pour arriver à un jugement avec certaines valeurs qui sont prises en compte. En France, nous sommes très attachés à des valeurs d'équité, les Anglais sont plus attachés à des valeurs d'efficience en considérant l'apport d'un nouveau médicament, d'un nouveau traitement, d'une nouvelle organisation hospitalière en fonction d'un prix jugé raisonnable ou accepté pour la collectivité.

Par exemple, les médicaments destinés à traiter des questions relatives au mode de vie (obésité) sont exclus en Allemagne par la réglementation du remboursement parce qu'on considère que la collectivité n'a pas à rembourser ces médicaments. Ce qui n'est le cas ni chez nous, ni en Grande-Bretagne. Il existe donc des systèmes de valeur qui sont à prendre en compte dans nos évaluations.



En France, les principaux acteurs sont évidemment l'AMM avec l'AFSSAPS et l'EMA. Une fois l'AMM obtenu, pour accéder au remboursement, le médicament est premièrement étudié par la commission de la transparence de la HAS qui va faire ce que nous appelons une évaluation des technologies de santé et qui va rendre un avis. La HAS est chargée de conseiller les décideurs (CEPS et Ministère de la santé) mais n'a pas de pouvoir de décision.

Lorsque cette décision sera prise et le produit lancé, des réévaluations périodiques seront effectuées par la HAS et l'AFSSAPS au sein des plans de gestion de risques qui prennent notamment en compte toute nouvelle donnée.

Concernant l'évaluation des technologies de santé appelée en Anglais « Health Technology Assessment/ETS », il est nécessaire de considérer le mot « technologie » au sens très large. Ce terme regroupe tous les outils qui sont mis à la disposition des professionnels de santé (médicament, dispositif médical, acte professionnel, intervention d'éducation thérapeutique...).

Cet ETS est une aide à la décision publique et aux professionnels de santé puisqu'elle donne une évaluation qui peut les éclairer dans leur choix thérapeutique. Elle examine les conséquences de l'introduction dans le panier de biens et services remboursables de la technologie qu'elle évalue à moyen, court et long terme. Elle est basée autant que faire se peut sur des données probantes, l'« Evidence Base Medicine », recherchant le meilleur niveau de preuves. Elle s'attache à examiner non seulement des paramètres cliniques mais éventuellement d'autres paramètres comme des questions qui peuvent être éthiques, sociales et très souvent économiques. Nous avons une certaine particularité en France où dans l'évaluation initiale des médicaments, nous ne demandons pas à la HAS de se pencher sur le rapport coût/efficacité ou sur le prix du médicament qui ne nous est d'ailleurs pas connu au moment où nous l'évaluons mais qui sera déterminé ultérieurement, en fonction du résultat de notre évaluation.

L'évaluation s'intéresse aux conséquences au niveau de l'individu, bien entendu, mais aussi à ses conséquences collectives. Lorsqu'une certaine incertitude règne sur l'évaluation d'une technologie de santé nous nous attachons à l'analyser et à déterminer s'il ne faut pas éventuellement continuer à rechercher

des données ou faire des demandes d'études complémentaires.

La HAS a la charge de l'ensemble des technologies de santé qui sont par exemple les dispositifs médicaux, les médicaments, les actes et technologies de santé. Ce dispositif a été mis en place par la réforme de l'assurance maladie en 2004 dans le but de rassembler ces évaluations qui initialement étaient dispersées. Prenons l'exemple des produits de comblement dans les lipodystrophies qui ont nécessité l'évaluation du dispositif médical pour que le produit soit remboursé et l'évaluation de l'acte pour que le médecin soit remboursé (de l'acte d'injection). Voilà l'exemple de deux évaluations que nous avons besoin d'associer. Autre exemple, celui des dosages biologiques tels le test de tropisme avant le maraviroc ou comme le groupage HLA pour l'abacavir. Ceci donne du sens au fait que l'HAS soit une institution unique. En revanche il faut bien être conscient qu'en aval, les décideurs ne sont pas forcément les mêmes (les médicaments et dispositifs médicaux sont sous la responsabilité du CEPS et du Ministère de la Santé alors que pour les actes professionnels, les décideurs sont l'UNCAM). Cela ne nous permet pas toujours et cela ne vous permet pas à vous utilisateurs (patients et professionnels de santé) d'avoir une simultanéité des décisions mais au moins nous avons des décisions cohérentes que nous essayons de rendre de façon coordonnée.

La HAS porte ce nom bizarre de « Haute Autorité de Santé » ; nous ne sommes pas attachés à l'altitude et à l'autorité mais nous avons choisi un statut d'autorité publique indépendant comme le Conseil Supérieur de l'Audiovisuel, l'Autorité des Marchés Financiers. Cette disposition a été décidée dans la réforme de 2004 pour que les conseillers de ceux qui vont décider du panier de biens et services remboursables soient sans ambiguïté indépendants et ne fassent pas leurs évaluations selon les consignes que leur donnerait le Ministre de la Santé et de la Sécurité Sociale.

À la tête de la HAS, il existe un collège de 8 personnes nommées par décret du Président de la République pour une durée de 6 ans et qui sont inamovibles. Il n'existe pas d'autorité du Ministère de la Santé sur la HAS. Le collège est présidé par Laurent Degos. La HAS comprend 7 commissions spécialisées dont 4 s'occupent

d'évaluation des technologies de santé dont celle de la transparence pour le médicament. Il existe aussi d'autres activités concernant les ALD avec les publications de « guides médecin » ou « guides patients », des actions sur la formation médicale, la certification des établissements de santé et une activité de recommandation de publications professionnelles.

Pour revenir à notre sujet portant sur l'évaluation du médicament, nous pouvons nous questionner sur la nécessité de procéder à une évaluation de la HAS alors qu'une évaluation est déjà réalisée par l'AFSSaPS et l'EMA. Il s'agit en fait de deux types d'évaluations vraiment différentes. La première est celle de la sécurité sanitaire, basée sur des critères de qualité, de sécurité et d'efficacité. Il est nécessaire qu'un médicament fasse mieux ou en tout cas pas plus mal que celui (ou ceux) qui se trouve déjà sur le marché. Ce système s'est développé dans un contexte de plus en plus européen car il n'y a pas lieu de penser que les critères dans ce domaine-là soient nationaux. La réglementation européenne s'est renforcée au cours des années 2000 avec notamment la mise en place du plan de gestion de risques. Il est donc tout à fait utile et indispensable de travailler en aval en tenant le plus grand compte de ce qui a été fait au niveau de l'AMM. Cependant, le cadre de la prise en charge pour la collectivité se décide pays par pays, en prenant en compte des principes communs et des spécificités nationales. Nous évoluons donc dans des systèmes qui varient et le principe consiste à évaluer quel va être l'intérêt du médicament dans la « vraie » vie. Nous demandons à l'AMM d'avoir une excellence scientifique avec des protocoles, des études randomisées, en double-aveugle, qui vont donner une grande confiance dans les données qui sont obtenues. Par contre ces données sont obtenues dans des conditions un peu plus expérimentales parce les patients sont sélectionnés par des critères d'inclusion, de non inclusion, des paramètres qui ne sont pas forcément reliés à l'état de santé du patient, mais que nous pouvons plus facilement mesurer, etc. Nous procédons donc à cette évaluation en prenant également en compte les aspects économiques qui sont de plus en plus importants dans tous les pays et qui commencent à prendre de l'importance en France.

En ce qui concerne l'évaluation en vue du remboursement, il n'y a pas de remise en question de l'AMM mais nous prenons en compte d'autres

aspects concernant non seulement l'effet démontré mais aussi l'importance de cet effet et la comparaison avec d'autres médicaments.

Une commission spécialisée, la commission de la transparence, tient un rôle d'évaluation. Des institutions y possèdent des voix consultatives. Notons que les patients n'y sont pas représentés. La composition de la commission est définie par décret et nous ne pouvons pas rajouter des membres non prévus. Il y a quelques années, lorsque nous avons songé à préparer une réforme (qui finalement a été celle de 2004), un certain nombre d'associations avaient été consultées mais personne n'était très pressé de venir siéger car le système est jusqu'à présent assez généreux en France et il existe peu d'exemples de médicaments qui se sont vus refuser le remboursement.

La commission de la transparence est également en charge de préciser la place du produit dans la stratégie thérapeutique. Il existe en France d'autres acteurs (avec par exemple le rapport Yéni<sup>(1)</sup>) qui ont beaucoup plus de légitimité

### Qui évalue?

#### La Commission de la Transparence

##### Une commission de professionnels

###### • Composition définie par décret :

- 20 votants (et 6 suppléants) tous scientifiques : Président Pr Gilles Bouvenot, Vice Président (Pr Le Jeunne, Pr Autret Leca), 17 membres titulaires, 6 membres suppléants (votent en l'absence des titulaires);

- 8 voix consultatives : DSS, DGSn DHOS, AFSSAPS, CNAMTS, CANAM, MSA, LEEM.

###### • Des membres votants tous professionnels de terrain :

Endocrinologie, Thérapeutique, Médecine interne, Pédiatrie, Cardiologie, Gériatrie, Réanimation, Psychiatrie, Rhumatologie, Gynécologie, Infectiologie, Pharmacie Hospitalière, Pharmacie d'officine, Médecine Générale, Épidémiologie, Méthodologie.

• **Évaluation interne** : Service d'évaluation des médicaments, Chef de service : Dr Anne d'Andon.

à le faire compte tenu de l'effort particulier réalisé dans ce domaine ; nous ne comptons pas leur faire concurrence mais au contraire nous en inspirer.

Le service d'évaluation des médicaments est en charge de coordonner l'ensemble du dispositif au sein de la HAS. Lorsqu'un dossier est déposé par un laboratoire, les chefs de projets en font une analyse soumise à la commission qui procède à l'écoute des experts. Les membres de la commission délibèrent et rendent ensuite un avis. Il existe donc dans cette évaluation une partie analyse et une partie appréciation où des conclusions sont réalisées avant de les transmettre aux décideurs.

Les critères sont simples. Il s'agit :

- Du service médical rendu (SMR). Nous prenons en compte à la fois les caractéristiques de la maladie (il est évident que l'intérêt de traiter l'infection par le VIH est certain) ainsi que les caractéristiques du médicament avec son niveau d'efficacité et ses implications éventuelles sur le système de soin. Il se peut que la HAS décide que le service médical rendu (SMR) soit insuffisant (si nous considérons que l'efficacité est marginale pour une pathologie peu grave), ce qui n'est pas le cas des médicaments contre le VIH.

De plus, nous proposons un remboursement à 100% compte tenu du coût des médicaments. De toute façon, le système de prise en charge des ALD engendre également un remboursement à 100% du médicament.

- De la mesure du progrès thérapeutique, l'ASMR (amélioration du service médical rendu). Les médicaments sont classés selon une échelle de 1 à 4. Un niveau 5 signifie que le médicament n'apporte pas d'amélioration clinique. Je dis bien clinique car bien souvent, les laboratoires peuvent parler, par exemple, d'amélioration galénique. Nous cherchons à savoir si l'amélioration va se traduire par quelque chose de significatif au plan clinique sur l'état de santé des patients. Ceci a une conséquence importante sur le prix parce que le comité économique des produits de santé qui le négocie le fait notamment sur la base de l'ASMR. S'il n'y a pas d'ASMR, donc pas de progrès thérapeutique, le médicament ne sera remboursé que s'il apporte une économie. En revanche, si le médicament apporte un réel progrès il peut être plus cher.

La règle exacte entre le niveau d'ASMR et le

delta (différence) de prix que nous pouvons accorder est un peu plus compliquée.

Dans un avis de la HAS, vous avez au total :

- le SMR qui va déterminer l'avis (favorable /défavorable) ;

- l'appréciation du progrès avec l'ASMR ;

- la population cible car il est important de dire combien de patients peuvent être traités ; le comité économique faisant un accord prix/volume ;

- une recommandation sur la place du produit dans la stratégie thérapeutique. Des études complémentaires peuvent être demandées s'il existe des incertitudes.

Je vous présente sur le graphique page suivante un ensemble des paramètres pris en compte dans l'évaluation initiale. Actuellement, ces paramètres ne sont pas économiques mais ils pourraient le devenir. J'ai indiqué en anglais les termes « efficacy » et « clinical effectiveness » parce qu'il n'existe pas de nom équivalent pour traduire la notion d'efficacité dans des conditions expérimentales. L'efficacy désigne celle qui vient des essais cliniques, la « clinical effectiveness » celle qu'on peut attendre en situation de pratique courante où le profil des patients va être probablement peu différent de ceux que l'on trouve dans les essais cliniques.

## Quels critères ?

### Question : Le médicament doit-il être remboursé ?

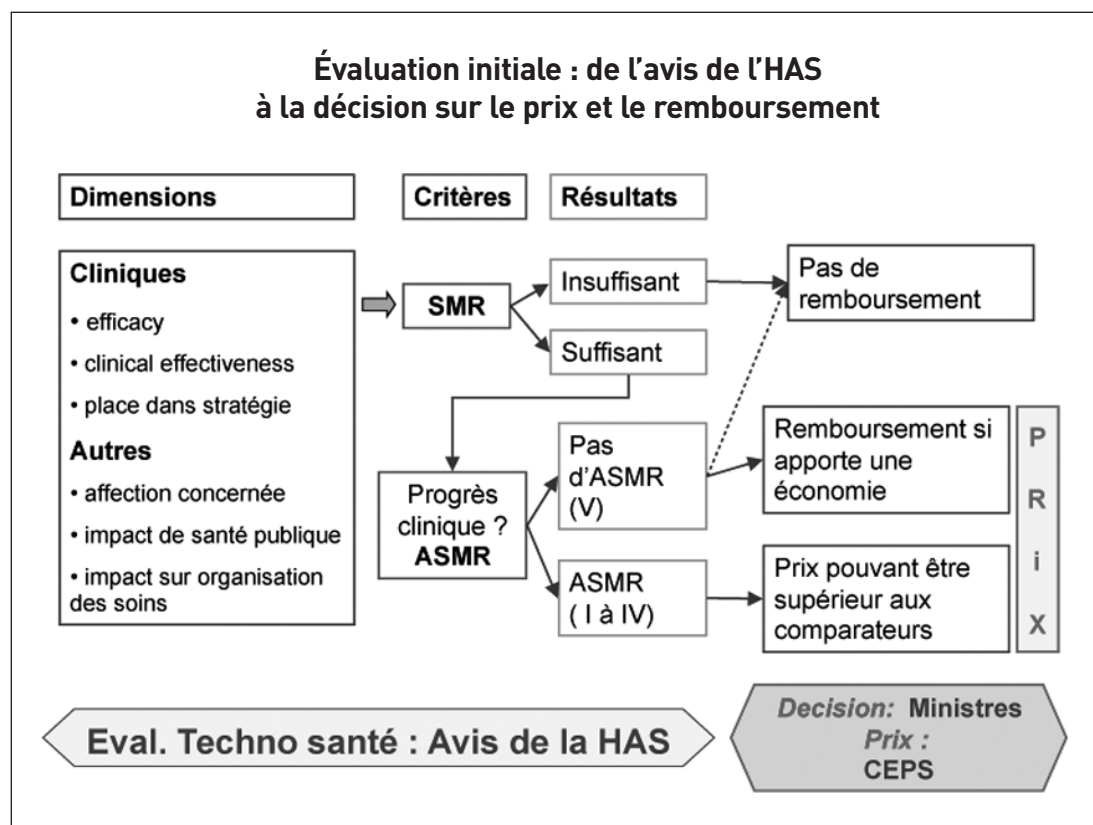
#### Critère : « SMR » Service Médical Rendu

Le SMR prend en compte :

- L'indication : caractéristiques de la maladie (sévérité)
- Les caractéristiques du médicament : niveau d'efficacité (marginale, modérée, importante, etc.) et données de tolérance ; aspect populationnel et sur l'organisation des soins : intérêt de santé public.

#### Conséquences

- SMR insuffisant : pas d'inscription.
- Autres cas : produit éligible au remboursement ; taux de remboursement (UNCAM en fonction niveau SMR).



Notez également les autres critères qui nous permettent d'évaluer le SMR. S'il est insuffisant, il n'y aura pas de remboursement ; s'il est suffisant nous étudions l'ASMR. Si le produit n'apporte aucun progrès, il peut être remboursé s'il engendre des économies. Nous pouvons accepter un prix supérieur s'il apporte un progrès. Le système Français est à l'opposé du système anglais qui commence par le prix du médicament donné par la firme et qui regarde ce qu'il apporte considérant le prix proposé. Pour notre part, nous regardons ce que le médicament apporte d'abord, le comité économique négocie le prix ensuite. Bien entendu, le fait d'émettre un avis favorable ne signifie pas forcément que le produit va être remboursé. En effet, si la firme n'accepte pas le prix proposé par le comité économique, elle peut décider de ne pas lancer le produit ou de le lancer en dehors du système de remboursement (ce qui n'est pas le cas concernant le VIH).

Concernant les données de qualité de vie dans les dossiers de demande de remboursement des ARV, soit nous n'avons aucune donnée, soit nous obtenons des données avec des questionnaires non spécifiques au VIH (SF-36), soit nous

avons des données spécifiques avec notamment l'utilisation des questionnaires MOS-HIV et la Functional Assessment of Human Immunodeficiency virus Infection.

Dans le questionnaire MOS HIV, dix domaines étaient pris en compte et nous avons défini le niveau de différence de variation sur un critère qui était pertinent et significatif médicalement et non statistiquement, car une signification statistique ne veut rien dire isolément. Les résultats observés sur ces 10 domaines n'ont montré aucune signification statistique sur 8 domaines et 2 domaines pour lesquels il y a eu une signification statistique mais dont l'un était en deçà de la signification clinique. Il n'y avait finalement qu'un seul domaine sur les 10 en faveur du produit. Nous ne pouvions donc rien conclure.

Le laboratoire, dans son dossier, expliquait que l'interprétation des données de qualité de vie d'une étude internationale est complexe et mettait en avant les différences de perceptions des patients selon les pays et les cultures. Finalement, il se mettait en difficulté en disant : nous vous donnons des données, mais nous ne pouvons pas mesurer la qualité de vie. Je pense que cela n'est pas vrai.

Pouvons-nous considérer que les associations fixes de médicaments apportent toujours un progrès ?

Pour le moment, nous n'avons pas toujours été convaincus et nous n'avons pas systématiquement considéré de progrès car il n'existe pas de démonstration d'amélioration de la qualité de vie et même de l'observance. Avec cet exemple, dans un dossier, une des dernières associations fixes proposée, la QDV a été mesurée par le SF-36 et l'observance par une échelle visuelle analogique. Il n'a pas été démontré que le produit proposé en une seule prise avait apporté une amélioration sur chacun de ces deux paramètres pris isolément.

Quelles conséquences pourrait-on avoir si nous avons demain des QDV plus robustes ? Je pense que la « guide line de l'EMI » devrait y contribuer. Je crois que nous n'aurons pas de conséquences sur le SMR car il est déjà à une valeur maximale et n'augmentera plus. Pourrons-nous reconnaître un progrès d'après des données de QDV ? Ce n'est pas impossible mais je serai tout de même prudent car nous avons déjà beaucoup de critères à prendre en compte (efficacité virologique, tolérance, observance, résistances). Je ne pense pas qu'il y aura des conséquences pratiques pour l'utilisation du produit. La décision se prendra entre le praticien et le patient. Cet élément a éventuellement sa place dans la stratégie thérapeutique mais je rappelle que l'évaluation des antirétroviraux se situe dans un contexte particulier par rapport à d'autres produits, même si les règles d'évaluation sont les mêmes. Nous n'attendons pas l'évaluation par la commission de la transparence pour la mise à disposition contrairement à beaucoup de domaines thérapeutiques car les médicaments sont souvent disponibles en ATU.

Un autre point très important dont nous n'avons pas discuté : les ARV sont quasiment toujours utilisés en association ce qui rend plus difficile l'appréciation pour une molécule particulière qui dans des conditions d'étude a pu apporter une amélioration sur la qualité de vie. Si nous devons changer d'association ultérieurement, nous allons peut être associer la molécule en question à un médicament avec lequel elle n'apportera plus du tout la même amélioration de la QDV. C'est extrêmement compliqué du fait que ce ne sont jamais des monothérapies. La qualité de vie, même

celle liée à la santé, dépend également de beaucoup d'autres paramètres que la prise en compte médicamenteuse.

Enfin, nous ne sommes pas les seuls à réaliser des évaluations. Nous tenons compte du rapport Yéni, du guideline de l'EMA et nous réfléchissons avec d'autres sur l'impact réel que pourront avoir les données présentées par les laboratoires sur la prise en charge des patients.

Si certains changements sont à attendre en matière d'évaluation des médicaments par la HAS, ils seront dans les domaines de la QDV mais aussi dans celui de l'évaluation économique. Une nouvelle mission, confiée à la HAS depuis 2008, consiste à prendre en compte les données d'efficacité. Pour le moment, cette mission ne s'exerce pas sur l'évaluation initiale des médicaments, mais cet élément pourrait être amené à évoluer.

Supposons qu'un nouvel antirétroviral avec un delta d'efficacité assez marqué et une meilleure efficacité est proposé à un prix extrêmement élevé. Peut-être qu'alors certaines questions commenceront à se poser sur les prix des ARV, ce qui n'est pas le cas actuellement. Je vois que cela fait l'objet de questions qui ont été soulevées dans le numéro d'infos traitements de février. Pourra-t-on ne pas trop s'intéresser au prix des ARV ? Pour le moment, cela ne pose pas de problème, ils ne sont pas sur la sellette du côté des payeurs ou de nos amis de la sécurité sociale mais les choses pourraient changer et les associations doivent être prêtes à intervenir et à avoir une place dans nos évaluations. Vous ne l'avez pas réclamé pour le moment mais nous devons nous préparer à certains changements. **n**

#### Notes :

1. Rapport d'experts sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH.

# Les défis d'une évaluation réglementaire de la qualité de vie

Martin Duracinsky

Médecin praticien, service des maladies infectieuses et de médecine interne de l'hôpital du Kremlin-Bicêtre, groupement hospitalier universitaire Paris Sud.

Je vais évoquer les défis auxquels sont confrontés les demandeurs d'une autorisation de mise sur le marché en matière de cadre réglementaire d'évaluation de l'amélioration de la qualité de vie qu'apportent des nouveaux médicaments.

## Pourquoi utiliser les instruments de « Patient Reported Outcomes » dans le développement des médicaments ?

Ces instruments sont inclus dans les essais cliniques des nouvelles molécules pour les raisons suivantes :

▀ **certains effets du traitement sont connus uniquement par le patient.** Par exemple, l'intensité de la douleur et son soulagement sont des mesures fondamentales utilisées dans le développement des produits antalgiques. Les patients sont les meilleurs experts pour juger de l'évolution de la douleur.

▀ **le patient fournit une perspective unique sur l'efficacité du traitement.** L'amélioration des mesures cliniques ne correspond pas nécessairement à une amélioration de la qualité de vie ou à la perception que le patient en a. L'amélioration des données biologiques ou cliniques telles que la charge virale ou le taux de CD4 ne signifie pas forcément que les fonctions liées à la qualité de vie sont améliorées.

▀ **une évaluation standardisée peut s'avérer plus fiable qu'un entretien informel.** Un questionnaire auto-rempli capte directement la réponse au traitement perçue par le patient.

Certains enjeux sont peut-être moins détaillés dans les guidelines européennes que dans les guidelines américaines, même si les deux sont en accord sur le fond. Si toutes les conditions prévues par la FDA<sup>(1)</sup> sont remplies, elles devraient donc également satisfaire l'EMA.

La FDA est en train de revoir la définition de certaines notions qui restent difficiles comme : la génération des items ; la validité de

contenu ; la période de référence ; la modification des questionnaires.

**La génération des items :** un questionnaire de mesure de la qualité de vie est un « cadre » ou « schéma conceptuel »<sup>(2)</sup>. Dans un questionnaire, il existe plusieurs items ou questions qui, regroupés, forment des « domaines ». Combinés, les résultats liés à ces domaines permettent d'obtenir un score global. Le « cadre conceptuel » représente les relations qui ont été démontrées entre les items et les domaines lors du développement et de la validation de l'instrument. Pour que l'impact positif d'un traitement sur la qualité de vie soit inscrit dans ses caractéristiques, il faut qu'une différence statistique ait été démontrée par rapport au traitement de référence. Il faut également pouvoir donner un sens clinique à ces différences statistiques.

## Qu'est ce que la « validité de contenu »<sup>(3)</sup> ?

C'est d'abord l'assurance que les items d'un instrument représentent vraiment *le concept* que l'instrument est supposé mesurer. Par exemple, si nous avons un questionnaire qui porte sur le maintien des « fonctions sociales » comme une composante de la qualité de vie, il faut s'assurer que les questions qui le composent ne porteront pas sur une fonction physique de la qualité de vie (comme « est ce que je peux descendre l'escalier ? »).

C'est également une caractéristique de l'instrument – basée sur la recherche qualitative (et non quantitative), c'est-à-dire les entretiens avec les patients qui ont contribué à la construction de l'instrument.

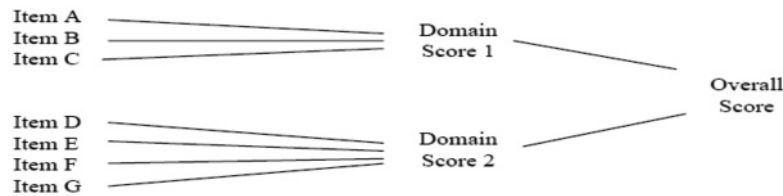
La « validité de contenu » peut être spécifique à une population de l'étude (sociodémographique, culture...). Un instrument validé pour une population spécifique ne sera pas nécessairement valide pour une autre population.

Je voudrais vous donner quelques exemples

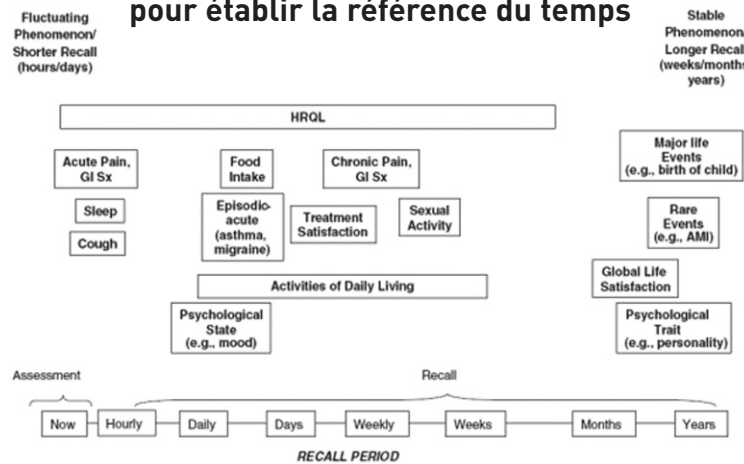
## Conceptual Framework – Schéma conceptuel d'un instrument PRO

Les instruments PRO sont vérifiés en fonction de leur schéma conceptuel :

**Figure 2: Diagram of a Conceptual Framework**



## Il n'y a pas de règle précise pour établir la référence du temps



**Figure 1.** Heuristic model for selecting a recall period. Note: the figure is a conceptual approach, not a prescriptive design, for determining an optimal recall period

Stull D, Leidy NK, Parasuraman B, Chassany O. Selecting an optimal recall period for Patient-Reported Outcomes: Challenges and Potential Solutions. *Current Medical Research & Opinion* 2009.

qui permettent d'interroger la validité de contenu des outils de mesure employés, comme cette question posée à des patients immobilisés sur leur capacité de courir pour attraper le bus ou celle posée à des femmes de plus de 50 ans concernant leur inquiétude sur leur capacité à avoir des enfants. Il s'agit d'exemples tirés de dossiers de demande d'AMM qui ont été déposés. Il était dit que le score global s'était amélioré, mais si on regardait le contenu des données présentées à l'appui de cette allégation, on trouvait des choses insatisfaisantes quant aux questions posées pour démontrer cette amélioration... On peut aussi être confronté à une seule question globale : « dans les sept derniers jours, avez-vous ressenti un soulagement acceptable de votre symptôme de l'intestin irritable ? » Or, on sait que dans la colopathie fonctionnelle, les symptômes peuvent varier d'une semaine sur l'autre ;

par ailleurs, une seule question si globale ne peut pas couvrir tous les symptômes ressentis. Dernier exemple d'inadéquation des outils de mesure, l'utilisation d'un questionnaire destiné aux enfants âgés de 12 à 17 ans avec des enfants âgés de 3 à 5 ans.

Quelle est donc la place de la qualité de vie en tant que critère d'évaluation des molécules ? La qualité de vie est souvent utilisée dans les protocoles ou dans les essais cliniques comme critère d'évaluation. Quels sont les facteurs qui empêchent les promoteurs d'utiliser les résultats générés dans les essais pour faire inscrire l'impact des traitements sur la qualité de vie au moment de la demande d'AMM ? Souvent, il s'agit de questions statistiques, liées au design de l'étude ou à l'analyse des réponses sur la qualité de vie : on n'a pas pensé suffisamment en amont au nombre nécessaire de personnes à

inclure dans les essais pour que les réponses à ces questions soient significatives. Par ailleurs, la qualité de vie n'est jamais le critère principal d'un essai ; les critères sont plutôt « moins de temps, moins d'énergie, moins de finances » ; la rigueur attachée à la prise en compte de la qualité de vie est souvent moindre.

On doit connaître les aspects négatifs comme positifs de la qualité de vie. On doit aussi connaître les aspects positifs ou négatifs en termes d'amélioration ou d'aggravation due au traitement même si cela peut s'avérer complexe.

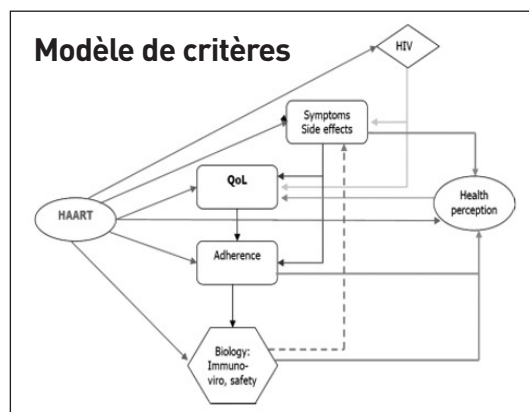
La FDA accepte le questionnaire FACIT (FAHI)<sup>[4]</sup> avec beaucoup de réticences parce qu'il a été basé sur un questionnaire « cancer » et que les questions portant sur le VIH ont été ajoutées. Il manque donc des questions spécifiques au traitement contre le VIH.

**La période de référence :** Comment s'assurer que les patients comprennent la période de référence adéquate ? On peut le faire en posant des questions complémentaires (« est-ce que vous avez rencontré des problèmes dans votre vie sexuelle au cours du mois dernier ? »).

En pratique, la période de référence est basée sur la littérature existante et les questionnaires, l'opinion des experts et les interviews de patients. Mais il n'y a pas de **règle précise pour établir une référence en matière de période de temps**.

Sur la figure (page précédente), on peut constater que des concepts assez simples, comme les symptômes ou les douleurs, peuvent être évalués sur des périodes de temps assez courtes (1 journée). Les concepts plus complexes, comme la satisfaction globale ou la satisfaction avec la vie, peuvent prendre plusieurs mois. En matière de « qualité de vie liée à la santé », nous nous situons dans une échelle de temps intermédiaire, autour de 14 jours ou 1 mois.

Une autre difficulté tient à la définition d'un « répondeur ». Quand on définit un changement significatif pour un patient individuel (répondeur), par rapport à la baseline, cette définition est généralement plus large que la différence minimale importante (MID) utilisée dans la comparaison de groupes. Pour la douleur comme symptôme par exemple, on va considérer comme MID entre deux groupes un changement entre 10 et 15 points sur une échelle visuelle analogique qui a 100 mm. Souvent pour la qualité de vie les différences sont encore plus petites que pour les symptômes perçus.



On peut proposer un « modèle de critères » pour décrire clairement le rôle des « patient reported outcomes » dans un essai clinique. Le modèle de critère est un diagramme qui décrit, en résumé, les relations hiérarchiques qu'on présente entre tous les critères d'évaluation utilisés dans un essai clinique et la manière dont ces critères sont liés avec la qualité de vie.

Je ne souhaite pas entrer dans le détail des guidelines spécifiques de prise en compte de la qualité dans le VIH à l'EMA, mais seulement dire que la porte est ouverte parce que, si on ne parle pas de la qualité de vie, on parle du « bien-être psychosocial ».

Pour résumer, on peut dire que :

- les instruments développés ou appliqués d'une manière inadéquate contribuent à des résultats qui ne permettent pas que soit reconnu le rôle d'un traitement dans l'amélioration de la qualité de vie ;
- la qualité de vie est une mesure importante fondée sur la perception des patients et de plus en plus utilisée dans les essais cliniques lorsque l'efficacité des traitements à l'essai est équivalente à celle des traitements de référence.

La reconnaissance officielle du rôle d'un traitement dans l'amélioration de la qualité de vie, impose d'appliquer à la mesure du phénomène la même rigueur méthodologique que celle accordée aux autres critères d'évaluation. ▫

## Notes :

1. Food and Drug Administration, l'organisme chargé de l'évaluation des médicaments aux Etats-Unis.
2. « conceptual framework ».
3. En somme, il s'agit de la « validité interne » de l'instrument de mesure de la qualité de vie, à savoir l'adéquation de son contenu aux informations qu'il est censé apporter.
4. Functional assessment HIV specific subscale.

# Table ronde

## qualité de vie dans l'évaluation et l'enregistrement des molécules

Intervenants :

Mira Pavlovic, François Meyer, Martin Duracinsky, Alain Leplège

Mira Pavlovic est responsable cellule "Avis scientifiques", Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques à l'AFSSaPS à Saint-Denis et Vice-chair au Scientific advice working party de l'European Medicines Agency (EMA) à Londres.

François Meyer est directeur de l'évaluation médicale, économique et de santé publique à la Haute Autorité de Santé (HAS) à Saint-Denis.

Martin Duracinsky est médecin praticien au service des maladies infectieuses et de médecine interne de l'hôpital du Kremlin-Bicêtre, groupement hospitalier universitaire Paris Sud.

Alain Leplège est Professeur des Universités au Département d'histoire et de philosophie des sciences de l'Université Paris Diderot.

**Marianne L'Hénaff :** Voici un témoignage sur l'amélioration des médicaments et la qualité de vie. Il montre bien la différence qui peut exister entre le discours des médecins, des laboratoires et le ressenti des patients.

*Jérôme était sous Kaletra® et Truvada® depuis 3 ans. Il supportait bien son traitement. Néanmoins, ses triglycérides étaient un peu trop élevés et il devait faire un régime, ce qui lui était insupportable car il était jeune, sportif et gourmand. Son médecin lui proposa de passer à Sustiva®-Truvada® puis, quelque mois après, à Atripla®. Selon lui, sa qualité de vie augmenterait car il n'aurait plus qu'une prise par jour et surtout plus de régime. Il commença son nouveau traitement en février 2009. Les débuts furent très difficiles : cauchemars, insomnies, vertiges. Son conjoint le trouva tout à coup irritable. Par ailleurs, il eut du mal à travailler et du arrêter le sport à cause de vertiges. Il retourna voir son médecin au bout de 3 semaines. Celui-ci lui demanda de tenir encore quinze jours en attendant que ses effets secondaires disparaissent. Quinze jours plus tard, Jérôme était en arrêt de travail, il déprimait et était au bord de la rupture sentimentale. Il supplia son médecin de revenir à l'ancien traitement ou d'en essayer un autre. Le médecin lui prescrivit Reyataz®, sans*

*Norvir® pour les triglycérides, avec Truvada®. Il supporta très bien ce nouveau traitement et eu l'impression de revivre.*

Cela nous montre bien que les effets d'un traitement sont subjectifs et que nous ne pouvons pas objectivement désigner un traitement comme étant le plus bénéfique pour la qualité de vie.

**Bruno Spire :** Une première question pour Mme Pavlovic. Je suis tout à fait d'accord avec vous sur le fait qu'il faille privilégier la tolérance, puis la qualité de vie. Mais en même temps, vous dites qu'il faut utiliser des instruments multidimensionnels qui montrent des évolutions sur l'ensemble des dimensions. C'est presque impossible dans la mesure où la qualité de vie ne dépend pas que du médicament. Si vous avez des instruments multidimensionnels qui ne dépendent pas du médicament, cela veut dire que nous oublions la qualité de vie. Il y a là une contradiction.

Ma deuxième question est pour M. Meyer. Vous nous avez montré les processus de la HAS. Je suis inquiet en ce qui concerne l'éducation thérapeutique. La loi a décidé que vous alliez être en charge de son évaluation. Si celle-ci est

faite de la même façon que pour le médicament, ce n'est pas une bonne chose. S'il faut avoir la même rigueur que pour le médicament, nous, associations, risquons de n'avoir aucun programme labellisé en matière d'éducation thérapeutique et de qualité de vie.

**Mira Pavlovic :** Vous dites exactement la même chose que la FDA, à savoir qu'il est totalement impossible d'avoir une amélioration dans tous les domaines. C'est pour cela que dans les guidelines européennes les choses ont été nuancées.

Premièrement, nous voulons un résultat sur tous les domaines. Deuxièmement, il faut que cela soit globalement positif. Enfin, il n'est pas nécessaire que tous les domaines soient améliorés. S'il y a une amélioration dans certains domaines très pertinents, nous donnerons notre accord.

**François Meyer :** Il n'est pas du tout question d'appliquer à des évaluations de programme, qu'il s'agisse d'éducation thérapeutique ou autre, une évaluation comme celle du médicament. Cela a toujours été la philosophie de la HAS. Nous n'en avons ni la capacité ni l'envie politique. Vous pouvez être rassuré et prendre contact avec qui de droit chez nous à ce propos.

**Hicham M'Ghafri :** Des études ont montré qu'il y avait une sous-déclaration des effets indésirables dans les reporting des essais cliniques. 60% des grands essais VIH ne rapportent pas comme il faut les effets indésirables dans les articles publiés ! Ainsi nous nous basons sur une tolérance mal déclarée pour donner des autorisations. Je me demande toujours si, pour les instances de régulation, il ne faudrait pas obliger les essais de phases 4 à traiter cette question de la qualité de vie. Je trouve les Plans de gestion de risque (PGR) très limités. Sur ce point, je suis très pessimiste car je trouve que les instances de régulation sont très légères.

**François Meyer :** En général dans les essais, nous ne déclarons pas les effets indésirables mais les événements indésirables. Quand on analyse les données, il faut donc bien faire attention à séparer ce qui est en relation avec le produit, de ce qui ne l'est pas. C'est vrai que la surveillance de la tolérance est un sujet très vaste et il est toujours difficile d'avoir des rapports précis sur celle-ci. Les plans de gestion de risque constituent un progrès par rapport à ce qui existait avant à ce propos.

**Alain Leplège :** J'ai été longtemps chercheur dans une unité du Kremlin Bicêtre où je mettais au point des questionnaires de qualité de vie. En 1992, mes premiers travaux portaient sur le VIH. Depuis, il y a eu une évolution immobile. Déjà à l'époque, nous nous disions que les questionnaires étaient inadéquats. En 1993, nous avons réfléchi à ce que pourrait être le renouveau instrumental en matière de qualité de vie. Par exemple pour l'homosexuel séropositif, il n'y avait pas de question sur la vie sexuelle. Ce problème est toujours d'actualité. Je me souviens de réunions et de discussions dans les années 93/94 qui avaient pour but de savoir comment prendre en compte la qualité de vie dans le service médical rendu.

Concernant notre question de savoir comment mieux prendre en compte la qualité de vie dans l'évaluation et l'enregistrement, il y a trois aspects :

#### 1) La qualité scientifique des études qui inclut différentes dimensions :

- une dimension rationnelle : la qualité de vie doit permettre la prise en compte, dans les évaluations, du point de vue des patients. C'est le point clef. L'intégration des associations et des représentants de patients est, à ce niveau, évidemment très importante ;
- la validité des instruments de mesure ;
- une étude de la qualité de vie est un plan expérimental. Si nous pouvons comprendre que le critère virologique soit déterminant, il est dommage que le critère de qualité de vie soit toujours en arrière plan ;

#### 2) La compréhension de ces études par les autorités de régulation

Sur ce point, les choses ont beaucoup évolué. Au départ, il y avait une incompréhension totale, notamment des services publics. Aujourd'hui, même si cela va mieux, nous n'avons pas élucidé complètement les problèmes des relations entre les notions de qualité de vie, de SMR et d'utilité.

#### 3) La compréhension de ces études par les utilisateurs

Le terme « qualité de vie » est source de confusion. Nous avons, avec une collègue, proposé le terme de santé perçue. Mais le terme de qualité de vie permettait de trouver des fonds de recherche et en particulier auprès de l'industrie pharmaceutique et des départements de marketing qui avaient compris l'intérêt de ce label. Mais si nous voulons être rigoureux, ce n'est pas la qualité de vie que nous mesurons mais bien la

santé perçue, la santé subjective. L'utilisation du terme « qualité de vie » a pour autre conséquence négative de rendre tout le monde compétent. Ainsi, beaucoup de choses de mauvaise qualité ont été faites. Si nous avions eu un terme plus jargonnant, nous aurions mieux compris qu'il y avait vraiment des experts du sujet.

**Franck Rodenbourg coordinateur du TRT-5 :** Il y a des représentants de firmes dans la salle. Peut-être qu'ils voudront réagir sur tout ce qu'ils ont entendu aujourd'hui et nous dire ce qu'ils vont faire et pourquoi.

**Mira Pavlovic :** Ce que je retiens aujourd'hui, en tant que régulateur, c'est qu'il faut que les questionnaires soient adaptés.

**Intervention de la salle :** La qualité de vie est à prendre en compte dans un contexte donné. Quand le T 20 est sorti, si nous avons évalué la qualité de vie peut être que nous l'aurions jeté à la poubelle. Il faut faire attention à cette notion de qualité de vie, au contexte dans lequel elle se situe et à sa population cible.

**Arnaud Cheret :** J'appartiens au département médical Tibotec Janssen-Cilag. Je vous ai tous écoutés. Cela semble très difficile dans le contexte actuel d'évaluer la notion de qualité de vie. Je me demande s'il est possible de l'intégrer dans un essai international dans la mesure où la qualité de vie est multidimensionnelle.

**Martin Duracinsky :** Il n'y a aucun problème pour faire des études internationales, nous avons des procédures d'évaluation adaptées.

**Isabelle Cohen Godart, Abbott France :** Nous nous sommes intéressés à l'évaluation d'une nouvelle stratégie thérapeutique : la monothérapie. Il est difficile de choisir le questionnaire. Chacun s'intéresse à une question bien précise. Néanmoins, nous pouvons considérer que plusieurs domaines méritent d'être évalués. Nous nous sommes donc lancés dans le développement et la validation d'un nouveau questionnaire simplifié qui porte sur la qualité de vie, les symptômes perçus et l'observance. J'ai une question pour M. Duracinsky à ce propos. La compréhension des questionnaires est primordiale. Pourtant, toute une population de patient ne les comprend pas. Par ailleurs, il doit exister des biais si les questions sont posées par le

médecin ou l'équipe soignante. Avez-vous un moyen de les contourner par une méthodologie statistique ?

**Martin Duracinsky :** La FDA va d'abord exiger que vous ayez vérifié la compréhension du questionnaire avec les patients, ce qui est vraiment essentiel.

Ensuite, il s'agira de savoir si vous allez interviewer ou auto-administrer le questionnaire. Si vous expliquez bien pourquoi il n'est pas possible de l'auto-administrer, le questionnaire pourra être accepté.

**Bruno Spire :** Notre métier est d'utiliser des questionnaires qui ont été validés par les autres. Nous ne sommes pas des fabricants de questionnaires. Par contre, il nous faut travailler ensemble.

**Mira Pavlovic :** Si j'ai un conseil à donner aux firmes, c'est d'être simple. n

# Conclusion

Hughes Fischer, Act Up-Paris, TRT-5

La qualité de vie suggère des choses à tout le monde, mais c'est un sujet difficile à appréhender. Au cours de cette journée, il s'est dégagé quelque chose d'intéressant : la qualité de vie, c'est prendre en compte l'avis des patients. Ça au moins c'est clair !

Par contre la prise en compte du point de vue des patients n'est pas une chose facile à faire. Effectivement, on ne peut pas cloisonner la qualité de vie dans l'évaluation des stratégies thérapeutiques et de prise en charge de l'infection par le VIH. Clairement, tout le monde a dans la tête que de nombreuses choses rentrent en compte, nous avons essayé de limiter un sujet particulièrement vaste. Cette intuition de qualité de vie doit être appropriée par les chercheurs, le corps médical, avec des mesures, des chiffres, mais il est difficile de mettre des mots sur ce sujet.

Nous avons parlé ce matin de quelque chose d'intéressant, ce sentiment d'étrangeté : « le mal de tête que j'ai, n'est pas celui dont j'ai l'habitude... ». Cela est difficile à quantifier et pourtant on sent bien qu'on touche des choses importantes. Il s'agit d'essayer de voir comment on va les mettre en œuvre et je reprendrai quelques citations qui montrent les nombreuses difficultés rencontrées.

Un médecin nous a expliqué ses propres angoisses par rapport au traitement. Finalement le médecin s'intéresse-t-il aux angoisses de son patient par rapport au traitement ou à ses propres craintes ? Je prendrais un exemple, le T20. Le médecin pense que le patient ne va pas aimer avoir des injections et pourtant des malades ont été ravis d'avoir eu le T20 qui les a sauvés. La perception de la qualité de vie devient là vraiment quelque chose de difficile à exprimer.

J'ai également noté aujourd'hui un point important concernant l'annonce de la séropositivité. Faisons-nous vraiment ce qu'il faut à ce moment pour éviter que les problèmes occultés ne ressortent plus tard ? L'élément le plus important est d'offrir une perspective. Est ce que la qualité de vie ne se mesure pas finalement

aussi et surtout par la perspective que l'on a devant soi ? C'est une remarque qui mérite d'être soulignée et qui va de pair avec cette autre idée de savoir si le médecin accorde suffisamment de temps d'écoute au malade.

Assurer la qualité de vie, c'est aussi savoir ce qu'elle peut être dans un système de santé de plus en plus pressuré par des impératifs économiques, on ne pouvait pas ne pas évoquer cette question aujourd'hui.

Il s'agit aussi de savoir à quel point la qualité de vie peut être prise en compte dans l'évaluation des médicaments, ce qui veut dire que nous n'allons pas nous contenter d'utiliser le terme de qualité de vie comme un argument de marketing.

Enfin, dans toute cette histoire de dialogue entre les médecins et les malades, où les gens ne s'entendent pas vraiment, où les uns essaient de mesurer ce que les autres expriment sans vraiment y arriver complètement, j'ai noté le cri du cœur de Bruno (Spire) concernant le rôle des associations dans la recherche. Vous pouvez nous faire une place car nous commençons à avoir une certaine expérience de terrain, nous pouvons aussi essayer de parler le langage de ceux qui s'expriment dans un langage compliqué et en même temps de comprendre ceux qui n'arrivent pas à se faire comprendre. Je soulignerai notre rôle dans la prise en charge, y compris la prise en charge thérapeutique. On ne peut pas re-médicaliser des chantiers qui ont été défrichés par les associations pendant des années sans forcément avoir été entendues des professionnels et des pouvoirs publics. L'expérience acquise doit servir et doit être capitalisée.

Je remercie évidemment tous nos invités qui ont sympathiquement répondu présents pour vous livrer leurs spécialités, leur expertise, leurs réflexions, l'ensemble des participants et la coordination du TRT-5.

Je vous donne rendez-vous à la journée de réflexion scientifique de l'année prochaine, vous êtes les bienvenus pour nous proposer des sujets à explorer. [n](#)

# Journée scientifique 2009 du TRT-5

## Coordonnées des intervenant-e-s

### **Franck Barbier**

Association AIDES,  
Tour Essor, 14 rue Scandicci  
93508 Pantin Cedex  
01 41 83 46 46  
fbarbier@aidés.org

### **Thomas Boulet**

INSERM-SC10  
16, av P. V. Couturier  
94807 Villejuif Cedex  
01 45 59 60 24  
thomas.boulet@inserm.fr

### **Martin Duracinsky**

Hôpital de Bicêtre  
Groupement hospitalier universitaire Paris Sud  
78 r du Général Leclerc 94270 Le Kremlin Bicêtre  
01 45 21 21 21  
martin.duracinsky@bct.aphp.fr

### **Hugues Fischer**

TRT-5 / Act Up-Paris  
BP 287  
75525 Paris Cedex 11  
01 49 29 44 80  
hugues.fischer@gmail.com

### **David Friboulet**

2 r Vauvilliers 75001 PARIS  
davidfriboulet@noos.fr

### **Cécile Goujard**

Hôpital de Bicêtre  
Groupement hospitalier universitaire Paris Sud  
78 r du Général Leclerc  
94270 Le Kremlin Bicêtre  
01 45 21 21 21  
cecile.goujard@bct.aphp.fr

### **Marek Korzec**

Sida Info Service, TRT-5, Paris  
190 bd de Charonne, 75020 Paris  
01 44 93 16 21  
marek.korzec@free.fr

### **Alain Leplège**

Université de Paris Diderot  
5 r Thomas Mann 75013 Paris  
alain.leplege@univ-paris-diderot.fr

### **François Meyer**

Haute Autorité de Santé (HAS)  
3 r Francis de Pressensé 93210 Saint-Denis  
01 55 93 70 00  
f.meyer@has-sante.fr

### **Gilles Mignot,**

CHU de l'Archet  
151 rte St Antoine Ginestière 06200 Nice  
04 92 03 55 55  
gmignot@prescrire.org

### **Dr Mira Pavlovic**

AFSSAPS  
13-147 Bd Anatole France  
93285 Saint-Denis Cedex  
01 55 87 33 36  
mira.pavlovic@afssaps.sante.fr

### **Sybilla Peron**

TRT-5 / Act Up-Paris  
BP 287  
75525 Paris Cedex 11  
01 48 06 13 89  
traitements@actupparis.org

### **Philippe Roussard**

1 r Servan 75011 Paris  
01 43 79 38 03  
philippe.roussard@wanadoo.fr

### **Perrine Roux**

UMR 912/Inserm/IRD  
Université Aix Marseille  
23 r stanislas Torrents, 13006 Marseille  
04 96 10 28 78  
perrine.roux@inserm.fr

### **Bruno Spire**

Inserm U912, SE4S  
18 av Mozart 13009 Marseille  
04 91 82 70 00  
bruno.spire@inserm.fr

### **Catherine Tourette-Turgis**

Université Pierre et Marie Curie  
4, r Jussieu, 75005 Paris  
01 44 27 61 64  
<http://master.educationtherapeutique.over-blog.com>  
catherine.tourette-turgis@upmc.fr



## **GROUPE INTERASSOCIATIF** **TRAITEMENTS & RECHERCHE THÉRAPEUTIQUE**

### **Actions Traitements**

190 boulevard de Charonne, 75020 Paris  
Tél : 01 43 67 66 00 – Fax : 01 43 67 37 00  
[www.actions-traitements.org](http://www.actions-traitements.org)  
Caroline Gasiglia / Michel Repellin / Eugène Rayess / Frank Rodenbourg

### **Act Up-Paris**

BP 287, 75525 Paris cedex 11  
Tél : 01 48 06 13 89 – Fax : 01 48 06 16 74  
[www.actupparis.org](http://www.actupparis.org)  
Hugues Fischer / Guy Molinier / Sibylla Peron

### **AIDES**

Tour Essor  
14 rue Scandicci, 93508 Pantin cedex  
Tél : 01 41 83 46 46 – Fax : 01 41 83 46 19  
[www.aides.org](http://www.aides.org)  
Emmanuel Cook / Hicham M'Ghafri / Fabrice Pilorgé

### **Arcat**

94-102 rue de Buzenval, 75020 Paris  
Tél : 01 44 93 29 29 – Fax : 01 44 93 29 30  
[www.arcatsida.org](http://www.arcatsida.org)  
Miguel de Melo / Marianne L'Hénaff

### **Dessine Moi Un Mouton**

35 rue de la Lune, 75002 Paris  
Tél : 01 40 28 01 01 – Fax : 01 40 28 01 10  
[www.dessinemoiunmouton.org](http://www.dessinemoiunmouton.org)  
Georges Point

### **Nova Dona**

104 rue Didot, 75014 Paris  
Tél : 01 43 95 81 75 – Fax : 01 43 95 81 76  
Christian Huchet

### **Sida Info Service**

190 boulevard de Charonne, 75020 Paris  
Tél : 01 44 93 16 44 – Fax : 01 44 93 16 00  
[www.sida-info-service.org](http://www.sida-info-service.org)  
Marek Korzec / Annie Le Palec

### **SolEnSi**

9 bis rue Léon Giraud, 75019 Paris  
Tél : 01 44 52 78 78  
[www.solensi.org](http://www.solensi.org)

### **Coordination du TRT-5**

TRT-5  
Tour Essor, 14 rue Scandicci  
93508 Pantin cedex  
Tél : 01 41 83 46 11 – Fax : 01 41 83 46 19  
François Berdougou-Le Blanc : [berdougou@trt-5.org](mailto:berdougou@trt-5.org)  
Sophie Royer : [royer@trt-5.org](mailto:royer@trt-5.org)

Pour écrire à la coordination : [coordination@trt-5.org](mailto:coordination@trt-5.org)  
Vous pouvez aussi écrire à chaque membre du TRT-5 à l'adresse suivante : [nom@trt-5.org](mailto:nom@trt-5.org)

Nous tenons à remercier pour leur soutien :

Les associations membres du TRT-5 / la Direction générale de la Santé / Sidaction  
l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS)  
l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSaPS) / l'Institut  
national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) / Abbott / Sanofi Aventis  
Bristol-Myers Squibb / Boehringer-Ingelheim / Gilead Sciences / GlaxoSmithKline  
Tibotec-Janssen Cilag / Merck Sharp & Dohme-Chibret / Pfizer.

Rédaction :  
Fred Bladou, Marie Cuilliez et les membres du TRT-5  
Graphisme :  
Gaëlle Krikorian  
Imprimé sur papier recyclé