



examen des preuves

L'observance du traitement antirétroviral de l'infection au VIH

Introduction

L'observance du traitement médicamenteux antirétroviral de l'infection au VIH représente un déterminant essentiel de la réussite thérapeutique. Le traitement antirétroviral, lorsqu'il est respecté à la lettre, améliore considérablement l'état de santé et favorise le rétablissement du système immunitaire du malade. Une modélisation statistique révèle que l'espérance de vie de la personne séropositive ou atteinte de sida ne compte que huit ans de moins que celle de la population en général, pourvu que cette personne adhère à son traitement médicamenteux et qu'elle obtienne les services de santé préconisés dans les lignes directrices de prise en charge de l'infection au VIH (1).

Toutefois, l'observance absolue s'avère difficile en raison de la nécessité de prendre de multiples médicaments à long terme, à une dose et selon un horaire propres à chacun, et des effets indésirables des médicaments. L'observance thérapeutique suppose de se souvenir

Le présent examen des preuves s'inscrit dans une série sur la prévention et le contrôle du VIH et est organisé par le Centre de collaboration nationale des maladies infectieuses. Il a pour objectif de renseigner les praticiens de la santé publique et les travailleurs communautaires tout en orientant leur pratique.

de prendre les médicaments conformément aux modalités de l'ordonnance, au moment indiqué et dans la combinaison appropriée (2). Lorsqu'elle est sous-optimale, elle se traduit par l'échec de la suppression virale et entraîne dans son sillage une hausse des taux de morbidité et de mortalité, des visites aux urgences (3) et des hospitalisations (1, 4) et favorise l'apparition de la résistance virale aux médicaments (4).

Favoriser l'observance du traitement antirétroviral peut permettre d'épargner des coûts de santé directs et améliorer l'état de santé des personnes séropositives. Nachegeatses collègues démontrent que l'accroissement des ressources destinées à des stratégies de promotion de l'observance se traduit par des économies de coûts importantes pour tout le système de santé (5). Selon leurs estimations, améliorer l'observance du traitement médicamenteux des adultes séropositifs fréquentant une clinique privée d'Afrique du Sud aurait pour effet

Points saillants

- Les interventions comportementales, comme une forme d'aide-mémoire, de l'éducation ou du soutien social, améliorent l'observance du traitement antirétroviral par les personnes infectées par le VIH ou atteintes de sida.
- L'observance du traitement médicamenteux à dose unique par jour est meilleure que celle du traitement médicamenteux à deux prises par jour.
- Le clinicien devrait concevoir un plan de soins adapté à son client séropositif ou atteint de sida et lui offrir des services de suivi nécessaires pour favoriser l'observance thérapeutique optimale.
- Le clinicien devrait s'employer à améliorer ses aptitudes à communiquer, à gagner la confiance de son client et à faire preuve d'humanité à son égard.

de diminuer le coût total moyen des services médicaux de 85 \$ US chaque mois, confirmant ainsi que les stratégies de promotion de l'observance peuvent produire des économies (5).

Le présent examen des données probantes aborde le concept d'observance du traitement antirétroviral ainsi que les stratégies efficaces d'amélioration de l'observance thérapeutique dans la population adulte séropositive ou atteinte de sida qui bénéficie déjà de services médicaux. L'observance des enfants et des adolescents séropositifs est hors de propos ici.

Définitions

Taux d'observance de 95 % : pas plus de deux doses manquées par mois d'un médicament qui se prend à deux reprises dans la journée.

Association médicamenteuse : réunion de plusieurs médicaments antirétroviraux dans une même préparation.

Traitement intermittent : traitement antirétroviral prescrit en administration intermittente à des périodes précises ou en fonction de la numération des lymphocytes T CD4.

Charge virale : mesure de la quantité d'ARN viral contenue dans le sang qui s'exprime en nombre de copies répliquées du virus par millilitre.

Suppression virale : baisse de la charge virale en deçà de 50 copies le millilitre durant une longue période.

Rebond viral : état confirmé par la seconde mesure consécutive de la charge virale en six mois indiquant la présence de plus de 400 copies le millilitre 26 semaines après la suppression virale grâce au traitement antirétroviral.

Partie I : L'observance thérapeutique

Dans quelle mesure les Canadiens sont-ils observants?

En milieu urbain, près de 50 % des personnes séropositives pour le VIH ont recours au traitement antirétroviral et à des services médicaux, et la plupart de ces personnes se conforment aux modalités du traitement (6). Ainsi, une étude effectuée à Vancouver constate que 84 % des personnes séropositives ou atteintes de sida (N = 1 715) ayant amorcé la trithérapie dans la période de 1996 à 2003 font preuve d'un taux d'observance de 95 % (7). Toutefois, comme l'un des critères d'inclusion de l'étude veut que le candidat ait fait remplir au moins trois ordonnances avant le recrutement, il se peut qu'elle

soit teintée d'un biais de sélection des participants. Dans une autre étude (N = 903) menée à Vancouver, de structure prospective, le taux d'observance dans la population séropositive ou atteinte de sida est de 79 % durant les six premiers mois; il baisse cependant à 72 % en 24 à 30 mois (8). Cette étude est l'une des nombreuses à faire état du relâchement de l'observance avec le temps (9-12).

Le taux d'observance des toxicomanes et des Autochtones est inférieur à celui des autres personnes infectées par le VIH (13). La population autochtone du Canada est frappée par l'infection au VIH dans une mesure disproportionnée par rapport au reste de la population (14). En effet, représentant 3 % de la population canadienne, les Autochtones comptent de 5 % à 8 % des personnes séropositives pour le VIH et de 6 % à 12 % des nouveaux cas dans une année. De plus, 53 % des nouvelles infections au VIH dans la population autochtone sont associées à l'usage de drogues injectables (UDI), tandis que cette proportion est de 14 % chez les Canadiens non autochtones (15). Une étude constate que ses participants d'origine autochtone sont beaucoup moins enclins à respecter les modalités de traitement la première année que les autres participants (14).

L'observance à hauteur de 95 % est-elle nécessaire?

À l'époque de l'émergence de la multithérapie antirétrovirale composée d'inhibiteurs de la protéase (IP), des chercheurs ont déterminé que la prise d'au moins 95 % des doses était nécessaire à la suppression virale complète (4, 16, 17). Des recommandations récentes affirment que la suppression virale n'est pas compromise par un taux d'observance inférieur s'il s'agit d'un régime d'IP comprenant le ritonavir pour en accroître la concentration (18) ou d'un régime d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (19-22). De fait, l'observance dans une proportion allant de 70 % à 90 % d'un régime composé d'INNTI peut être suffisante pour maintenir la suppression virale et prévenir l'apparition de la résistance du VIH aux médicaments (19-22). Alors que l'oubli de quelques doses peut sembler inoffensif, l'interruption prolongée du traitement ne l'est pas (22,23). Une étude cas témoins effectuée en 2008 estime à 50 % le risque de rebond viral 15 jours seulement après l'arrêt du traitement antirétroviral (23); plus précisément, Ribaldo et ses collègues ont détecté le rebond viral dans les 6 à 14 jours de la cessation de la multithérapie INNTI, situation propice à la mutation et à la réplication du VIH (24).

L'observance sous-optimale du traitement antirétroviral laisse libre cours à la mutation du VIH qui devient ainsi résistant aux médicaments. Cela est particulièrement vrai en ce qui concerne les INNTI, à savoir l'éfavirenz, la névirapine et la delavirdine, du fait que la résistance à l'un d'eux confère une haute résistance à l'égard des autres (sauf pour ce qui est de l'étravirine). Ce phénomène est celui de la résistance croisée ou résistance de classe qui se manifeste à l'endroit de plusieurs médicaments appartenant à la même classe, de sorte que des antirétroviraux peuvent se révéler inefficaces même s'ils n'ont jamais été utilisés auparavant. La souche multirésistante manifeste une résistance à deux classes de médicaments à tout le moins. Les INNTI, la lamivudine (3TC) et les inhibiteurs de l'intégrase (rétrovir et elvitégradir) s'opposent peu à la résistance (25). En revanche, les IP sont prémunis génétiquement contre la résistance (20). Connaître la relation entre l'observance et la résistance propre à chaque classe de médicaments peut permettre au clinicien et à son client d'adapter le traitement au mode d'observance particulier de celui-ci afin de réduire au minimum le risque d'apparition de la pharmacorésistance (21).

L'article de Gardner et ses collègues en dit plus long sur le lien entre l'observance du traitement antirétroviral et l'apparition de la résistance antirétrovirale aux diverses classes de médicaments (22).

Le clinicien devrait promouvoir la stricte adhésion du patient à son traitement antirétroviral, quel qu'il soit. Cependant, il prescrit de préférence un régime d'IP renforcé de ritonavir qui en accroît la concentration au client susceptible d'être inconstant dans la prise de ses médicaments au point que l'écart entre les doses s'allonge indûment (21). Il réserve le régime composé d'INNTI au client moyennement fidèle à son traitement, qui ne va pas plus de deux jours sans prendre ses médicaments (21). Examiner les préférences du patient quant au dénombrement des comprimés, à l'horaire d'administration et aux effets indésirables, puis adapter le traitement antirétroviral à ces préférences, pourrait améliorer l'observance thérapeutique.

Quels sont les facteurs de risque d'observance sous-optimale?

Les facteurs de risque d'observance sous-optimale sont de nature sociale, économique, médicale ou comportementale (2); ils relèvent de la personne elle-même, de la solidité de la relation entre elle et son clinicien, de la pharmacothérapie ou du milieu clinique. Voici les facteurs de risque selon la synthèse et le classement de Reynolds (26) :

- facteurs cognitifs et psychologiques (p. ex., dépression, santé mentale, déficit cognitif, littératie, mémoire courte);
- toxicomanie et alcoolisme;
- progression de la maladie et intensité des symptômes;
- environnement des soins de santé et aspects matériels (p. ex., accès aux services de santé, préoccupations financières);
- expérience thérapeutique (p. ex., complexité du régime thérapeutique, effets indésirables, effets néfastes);
- soutien des dispensateurs de soins et d'autres;
- sources d'information (p. ex., information sur le VIH, sur les médicaments, sur l'adhésion au traitement).

Le traitement antirétroviral à dose unique par jour peut-il favoriser l'observance?

Simplifier le schéma posologique du traitement médicamenteux améliore l'observance thérapeutique (27, 28). Lorsque le traitement médicamenteux est complexe ou qu'il bouleverse le mode de vie, l'observance en souffre (2). Le traitement antirétroviral préféré entre tous est celui qui ne comporte qu'une dose par jour et qui est dénué de restrictions alimentaires (29). Les associations médicamenteuses offertes en 2010 sont CombivirMD (lamivudine [3TCMD] et zidovudine), TrizvirMD (abacavir [ABCMD], 3TCMD et zidovudine), KaletraMD (lopinavir et ritonavir), TruvadaMD (ténofovir et emtricitabine) et AtriplaMD (ténofovir, emtricitabine et éfavirenz) (30).

De nombreux essais cliniques comparatifs et à répartition aléatoire (ECR) (29, 31, 32) et une étude de dossiers clients d'une pharmacie (33) démontrent que le traitement médicamenteux à une dose par jour amène la suppression virale et favorise l'observance par rapport au traitement médicamenteux dont la fréquence d'administration est de deux fois par jour. Une métaanalyse effectuée en 2009, qui couvre 11 ECR et 3 029 participants, constate que le taux d'observance du traitement médicamenteux à dose unique par jour est remarquablement plus élevé que celui du traitement dont la fréquence de la prise des médicaments est de deux fois par jour

(27). En 2001, l'examen de 76 études sur l'adhésion au traitement débouche sur la constatation que plus la fréquence d'administration s'accroît, plus le taux d'observance moyen diminue : taux d'observance de 79 % du régime à dose unique par jour, de 69 % pour le régime à deux prises par jour, de 65 % pour le régime à trois prises par jour et de 51 % pour le régime à quatre prises par jour (34). Toutefois, l'étude ne porte pas exclusivement sur le traitement antirétroviral.

Partie II : Stratégies de promotion de l'observance

Quelles stratégies comportementales améliorent effectivement l'observance?

Deux métaanalyses confirment que des stratégies comportementales destinées à améliorer l'observance sont efficaces (35, 36). Des études récentes et novatrices sur le soutien conjugal ou social (37, 38), la technique d'entrevue motivationnelle (39–41), l'éducation du patient (42, 43), la coordination de la prise en charge (44–46) et le dénombrement des comprimés à l'improviste par téléphone (47) et lors de la visite à domicile (47–49) révèlent que ces stratégies font grimper le taux d'observance. Par contre, la surveillance électronique (50) et l'entraide de pairs (48) n'y parviennent pas vraiment.

Une modélisation statistique révèle que l'espérance de vie de la personne séropositive ou atteinte de sida ne compte que huit ans de moins que celle de la population en général, pourvu que cette personne adhère à son traitement médicamenteux et qu'elle obtienne les services de santé préconisés dans les lignes directrices de prise en charge de l'infection au VIH.

Une étude effectuée en 2009 mentionne que 31 % des médecins ontariens recommandent le pilulier à leurs clients (51); toutefois, peu d'études évaluent l'effet du pilulier sur l'observance du traitement antirétroviral. Dans leur étude, Kalichman et ses collègues déterminent que l'usage d'un pilulier par 39 % des personnes soumises à un traitement antirétroviral (N = 160) a eu pour effet d'augmenter la probabilité d'une charge virale indétectable et de réduire l'incidence des doses manquées (52). Pour leur part, Petersen et ses collaborateurs démontrent que le pilulier augmente l'observance du traitement médicamenteux prescrit dans une proportion de 5 %. Dans le groupe d'utilisateurs du pilulier, la probabilité d'une charge virale de 400 copies le millilitre ou moins est près du double de celle dans l'autre groupe, de même que la probabilité que l'infection évolue vers le sida au cours de l'étude est de 11 % inférieure à celle dans le groupe n'ayant pas recours au pilulier (53).

Le « conditionnement aide-mémoire » des médicaments portant la date ou l'heure de prise du médicament peut faire office de rappel et ainsi améliorer l'observance. Nous n'avons pas recensé d'études sur l'effet de ce conditionnement sur la fidélité au traitement antirétroviral; cependant, deux études méthodiques hors du domaine de l'infection à VIH concluent que le conditionnement aide-mémoire produit une hausse notable du pourcentage de comprimés administrés (54, 55).

Traitement directement observé

Ford et ses collègues ont effectué une métaanalyse de l'efficacité du traitement directement observé dans la promotion de l'observance comparativement au traitement autoadministré (56). Les participants de sept des ECR examinés proviennent de la population en général (57–63), alors que ceux de quatre ECR sont des personnes à risque élevé d'infidélité au traitement (toxicomanes [64–66], sans abri [67] et prisonniers [68]). La suppression virale constitue le principal critère de jugement dans ces études; les chercheurs définissent « directement observé » comme étant la déglutition surveillée (N = 1 862). En vertu de cette définition, seulement deux études sont réellement des études du traitement directement observé, car les autres ne supervisent qu'une partie des doses seulement. Dans six études, les observateurs sont des personnes de la collectivité ou des pairs aidants, tandis que ce sont des travailleurs de la santé dans les autres. Les résultats de la métaanalyse indiquent qu'il n'y a pas de différence significative entre le traitement directement observé et le traitement autoadministré quant à la suppression virale. De plus, il n'y a pas de différences remarquables entre les deux stratégies du point de vue des critères de jugement secondaires de la métaanalyse (observance évaluée par le patient, changement immunologique, perte de vue au suivi, mortalité toutes causes confondues, mutations débouchant sur la résistance et incidents définissant le sida).

Près de 70 % des personnes qui se conforment aux modalités de leur traitement médicamenteux le font parce qu'elles considèrent leur prestataire de soins comme un défenseur bienveillant de leurs intérêts.

Toutefois, une sous-analyse de la métaanalyse de 2009 (56) révèle que le traitement directement observé est quelque peu avantageux par rapport au traitement autoadministré dans les groupes à risque élevé d'infidélité au traitement (risque relatif [RR] de 1,31; $p=0,046$). De fait, les études sur le traitement directement observé font état de constatations statistiquement significatives dans certains milieux ou conditions, notamment en prison (69), dans le traitement de substitution à la méthadone (70, 71), dans le programme d'échange de seringues (72) et dans la collectivité (40, 73, 74) pour des groupes

qui ont l'habitude d'être particulièrement infidèles. Les tenants du traitement directement observé affirment que la promotion directe de l'observance est bénéfique pour les clients, que leur interaction avec le système de santé s'en trouve renforcée et qu'ils poursuivent le traitement plus longtemps (75). La recherche devra creuser la question dans ces groupes de la population. Les sceptiques, quant à eux, sont d'avis que la stratégie est intensive et dispendieuse et qu'elle restreint l'autonomie du patient (56).

Soutien social

Les interventions qui font appel à des membres de la famille, particulièrement le conjoint, améliorent l'observance thérapeutique (38, 76). Une étude illustre qu'une intervention de soutien conjugal a favorisé l'observance, malgré que rien n'ait changé sur les plans de la charge virale ou de la numération des lymphocytes T CD4 (37). Les interventions de soutien communautaire auprès des toxicomanes se révèlent efficaces (77, 78); cependant, l'amélioration de l'observance n'est manifeste que lorsque le soutien est offert pendant au moins quatre mois (4). Ainsi, un ECR de trois mois sur l'entraide de pairs constate que l'observance décline après le suivi de l'intervention (48). Ces études définissent le soutien communautaire de l'observance comme étant des soins à domicile, le soutien offert aux aidants de la famille et le counseling assidu en matière d'observance.

Les taux d'observance élevés, qui dépassent les 90 %, en Afrique subsaharienne découlent apparemment des contrats sociaux conclus entre les partenaires, les membres de la famille, les amis et les fournisseurs de services de santé (77). Pour surmonter les obstacles économiques entravant l'accès au traitement antirétroviral, dont les frais modérateurs, le coût des analyses de laboratoire et les coûts de transport à la clinique de traitement du VIH, les personnes séropositives doivent emprunter de l'argent et conclure un contrat social afin de payer leur traitement. Pour respecter ces contrats sociaux et bancaires, la personne séropositive est tenue d'adhérer au traitement antirétroviral comme forme d'investissement à long terme dans sa santé.

Comment les prestataires de soins de santé peuvent-ils soutenir l'observance thérapeutique?

La relation entre le prestataire de soins et le client qui est solide et fondée sur la communication franche, la prise de décisions concertée et la confiance favorise l'observance thérapeutique (78). Près de 70 % des personnes qui se conforment aux modalités de leur traitement médicamenteux le font parce qu'elles considèrent leur prestataire de soins comme un défenseur bienveillant de leurs intérêts (2). Les personnes séropositives ou atteintes de sida fidèles à leur traitement antirétroviral sont celles qui : (a) sont convaincues que l'observance à hauteur de 90 % à 100 % est nécessaire pour que les médicaments soient efficaces; (b) ont pleine confiance en leurs prestataires de soins primaires; (c) prennent leurs médicaments même si elles consomment de la drogue; (d) ont été ouvertes sur le sujet de leur séropositivité et ont obtenu du soutien social; (e) sont déterminées à demeurer en santé; (f) ne sont pas déprimées.

Avant d'instaurer le traitement antirétroviral, le clinicien devrait examiner avec son client les obstacles susceptibles de compromettre l'observance thérapeutique, tels l'alcoolisme et la dépression. Puis, il déterminera le taux d'observance réelle selon diverses techniques d'évaluation (2, 79). Le questionnaire sur l'observance rempli par le client au moment de la consultation demeure la méthode la plus

prise (80). Le clinicien ne devrait pas s'en tenir à la seule évaluation des doses manquées, mais collecter également de l'information sur d'autres aspects de l'observance, dont la connaissance du nom des médicaments et de leur posologie, et des directives alimentaires particulières, et les tendances à l'observance sous-optimale la fin de semaine, à la mi-journée ou lorsque l'horaire journalier change (36).

Le compte rendu de l'observance par le patient lui-même comporte plusieurs limites, quoique la méthode soit pratique et peu coûteuse. L'auto-évaluation prêle flanc au biais de remémoration et au biais de désirabilité sociale vraisemblablement (36), et elle donne lieu à une estimation de l'observance de 10 % à 20 % supérieure à l'observance déterminée d'après la surveillance électronique du traitement médicamenteux (81, 82). Deux métaanalyses révèlent pourtant que le compte rendu de l'observance du traitement antirétroviral par le patient lui-même, malgré ses lacunes, va de pair avec la baisse de la charge virale (36, 83).

Les chercheurs ne s'entendent pas sur la durée de la période rétrospective. Tandis que le compte rendu gagne en exactitude lorsque cette période est brève, la période longue peut s'avérer utile pour déterminer l'observance du traitement médicamenteux à dose unique par jour de plus en plus répandu (84). Lu et ses collègues comparent le compte rendu de périodes de trois jours, de sept jours et d'un mois à la surveillance électronique; ils constatent que la surestimation est bien moins fréquente dans le compte rendu de la période d'un mois (9 %) que dans le compte rendu des périodes de trois jours (17 %) ou de sept jours (14 %) (85). Ils constatent en outre que les questions de cotation de l'observance (allant de médiocre à excellente) sont plus exactes que les questions de fréquence ou de pourcentage. Leur constatation voulant que la période d'un mois donne lieu à un compte rendu plus exact que les périodes moins longues abonde dans le même sens que celle d'une métaanalyse indiquant que le compte rendu de la période rétrospective d'au moins trois jours est plus exact que celui de périodes de moins de trois jours (36).

Bangsberg estime que la supervision constante de l'observance permet de cerner le comportement d'observance caractéristique du client (21). Par exemple, certains patients prendront toujours leurs médicaments dans une proportion de 70 %, tandis que d'autres font preuve d'une meilleure observance tout en interrompant le traitement à l'occasion. D'autres encore peuvent faire preuve d'une observance sélective dictée par les effets indésirables. Étant donné que le mode d'observance particulier du client pourrait être déterminé assez tôt dans le traitement, avant le rebond viral et l'apparition de la pharmacorésistance, il importe que le clinicien et le patient se fixent des objectifs d'observance communs (2, 21). Des médecins ont recours à l'entrevue motivationnelle pour encourager les patients à se conformer aux modalités de leur traitement médicamenteux (39, 40, 42). L'entrevue vise à renforcer la confiance, à atténuer l'ambivalence et à stimuler la motivation à l'égard de l'adhésion au traitement antirétroviral (41).

L'observance soutenue du traitement antirétroviral de première intention est nécessaire pour obtenir la suppression virale. La suppression virale durable est bénéfique sur plusieurs plans : (a) le traitement de première intention peut être maintenu sans qu'il soit nécessaire de passer à un régime thérapeutique complexe (21); (b) les manquements occasionnels à l'observance de ce traitement de première intention ne viendront sans doute pas perturber cet état de suppression virale (86). En réalité, Rosenblum et ses collègues

démontrent que le taux d'observance thérapeutique nécessaire pour maintenir la suppression du VIH diminue au fil de la suppression virale durable (86).

Quelles sont les lacunes de la recherche?

Les données probantes à l'appui des stratégies et des interventions de promotion de l'observance sont solides pour autant qu'il s'agit du traitement antirétroviral à dose unique par jour. D'autre part, la recherche devra déterminer si le traitement directement observé est efficace dans les groupes de la population présentant un risque élevé d'inobservance thérapeutique. Des études devront également se pencher sur la relation entre le clinicien et son client et sur la formation du clinicien. D'autres devront examiner le rôle de soutien des intervenants, des membres de la famille et de la collectivité dans la promotion de l'observance du traitement antirétroviral par les personnes séropositives ou atteintes de sida. Enfin, l'efficacité réelle du conditionnement aide-mémoire, du conditionnement unitaire ou du conditionnement de plusieurs doses sous emballage coque, du pilulier et de l'assistance téléphonique couplée à la documentation écrite dans la promotion de l'observance du traitement antirétroviral devra faire l'objet d'une évaluation.

Le clinicien devrait cerner le comportement d'observance erratique, et s'efforcer de le modifier, avant d'instaurer le traitement antirétroviral afin d'optimiser l'observance thérapeutique.

Quelle est la conclusion?

Le clinicien devrait cerner le comportement d'observance erratique, et s'efforcer de le modifier, avant d'instaurer le traitement antirétroviral afin d'optimiser l'observance thérapeutique. À titre d'interventions destinées à améliorer l'observance, citons le diagnostic et le traitement de la dépression, le traitement de la toxicomanie ou de l'alcoolisme, le renforcement de la relation entre le clinicien et son client et le soutien social en favorisant la participation des partenaires et des membres de la famille au plan de soins (21). Quoique le traitement médicamenteux à dose unique par jour s'avère l'option la plus efficace jusqu'à maintenant pour obtenir la suppression virale durable, il ne devrait pas être la seule mesure à laquelle le clinicien a recours pour favoriser l'observance thérapeutique (27). Le choix du régime thérapeutique optimal repose sur des critères de tolérance, de puissance, de pharmacorésistance et sur le comportement d'observance caractéristique du client; à cela devraient s'ajouter des interventions comportementales et la surveillance continue de l'observance. La suppression virale durable a pour effet d'empêcher l'apparition de la pharmacorésistance, de repousser la progression de la maladie et d'allonger la survie.

Références

1. Losina E, Schackman BR, Sadownik SN, Gebo KA, Walensky RP, Chiosi JJ, et al. Racial and sex disparities in life expectancy losses among HIV-infected persons in the United States: impact of risk behavior, late initiation, and early discontinuation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2009;49(10):1570-8.
2. Tabor PA, Lopez DA. Comply with us: improving medication adherence. *J Pharm Pract* 2004;17(3):167-81.
3. Cunningham WE, Sohler NL, Tobias C, Drainoni ML, Bradford J, Davis C, et al. Health services utilization for people with HIV infection: comparison of a population targeted for outreach with the U.S. population in care. *Med Care* 2006;44(11):1038-47.
4. Rueda S, Park-Wylie LY, Bayoumi AM, Tynan AM, Antoniou TA, Rourke SB, et al. Patient support and education for promoting adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001442.
5. Nachega JB, Leisegang R, Bishai D, Nguyen H, Hislop M, Cleary S, et al. Association of antiretroviral therapy adherence and health care costs. *Ann Intern Med*. 2010; 152(1):18-25.
6. Wood E, Braitstein P, Montaner JS, Schechter MT, Tyndall MW, O'Shaughnessy MV, et al. Extent to which low-level use of antiretroviral treatment could curb the AIDS epidemic in sub-Saharan Africa. *Lancet* 2000;355(9221):2095-100.
7. Gross R, Yip B, Lo Re V 3rd, Wood E, Alexander CS, Harrigan PR, et al. A simple, dynamic measure of antiretroviral therapy adherence predicts failure to maintain HIV-1 suppression. *J Infect Dis* 2006;194(8):1108-14.
8. Lima VD, Harrigan R, Bangsberg DR, Hogg RS, Gross R, Yip B, Montaner JS. The combined effect of modern highly active antiretroviral therapy regimens and adherence on mortality over time. *JAIDS* 2009;50(5):529-36.
9. Tesoriero J, French T, Weiss L, et al. Stability of adherence to highly active antiretroviral therapy over time among clients enrolled in the treatment adherence demonstration project. *JAIDS* 2003;33:484-93.
10. Lucas GM, Gebo KA, Chaisson RE, et al. Longitudinal assessment of the effects of drug and alcohol abuse on HIV-1 treatment outcomes in an urban clinic. *AIDS* 2002; 16(5):767-74.
11. Liu H, Miller LG, Hays RD, et al. Repeated measures longitudinal analyses of HIV virologic response as a function of percent adherence, dose timing, genotypic sensitivity, and other factors. *JAIDS* 2006;41(3):315-22.
12. Godin G, Cote J, Naccache H, et al. Prediction of adherence to antiretroviral therapy: a one-year longitudinal study. *AIDS Care*. 2005; 17(4):493-504.
13. Tyndall MW, McNally M, Lai C, Zhang R, Wood E, Kerr T, et al. Directly observed therapy programmes for anti-retroviral treatment amongst injection drug users in Vancouver: access, adherence and outcomes. *Int J Drug Policy* 2007;18(4):281-7.
14. Miller CL, Spittal PM, Wood E, Chan K, Schechter MT, Montaner JS, Hogg RS. Inadequacies in antiretroviral therapy use among Aboriginal and other Canadian populations. *AIDS Care* 2006;18(8):968-76.
15. Silversides A. Complex and unique HIV/AIDS epidemic among Aboriginal Canadians. *CMAJ* 2006;175(11):1359.
16. Wood E, Kerr T, Palepu A, Zhang R, Strathdee SA, Tyndall MW, et al. Slower uptake of HIV antiretroviral therapy among Aboriginal injection drug users. *J Infect* 2000;52(4): 233-6.
17. Williams AB, Fennie KP, Bova CA, Burgess JD, Danvers KA, Dieckhaus KD. Home visits to improve adherence to highly active antiretroviral therapy: a randomized controlled trial. *JAIDS* 2006;42(3):314-21.
18. Bangsberg DR. Less than 95% adherence to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy can lead to viral suppression. *Clin Infect Dis*. 2006 Oct 1;43(7):939-41.
19. Shuter J, Sarlo JA, Kanmaz TJ, Rode RA, Zingman BS. HIV-infected patients receiving lopinavir/ritonavir-based therapy achieve high rates of virologic suppression despite adherence rates less than 95%. *JAIDS* 2007; 45(1):4-8.
20. Bangsberg DR, Acosta EP, Gupta R, Guzman D, Riley ED, Harrigan PR, et al. Adherence-resistance relationships for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness. *AIDS* 2006;20(223):223-31.
21. Bangsberg DR. Preventing HIV antiretroviral resistance through better monitoring of treatment adherence. *J Infect Dis* 2008; 197(Suppl 3):S272-8.
22. Gardner EM, Burman WJ, Steiner JF, Anderson PL, Bangsberg DR. Antiretroviral medication adherence and the development of class-specific antiretroviral resistance. *AIDS* 2009;23(9):1035-46.
23. Parienti JJ, Das-Douglas M, Massari V, Guzman D, Deeks SG, Verdon R, Bangsberg DR. Not all missed doses are the same: sustained NNRTI treatment interruptions predict HIV rebound at low-to-moderate adherence levels. *PLoS One* 2008;3(7):e2783.
24. Ribaud HJ, Haas DW, Tierney C, Kim RB, Wilkinson GR, et al. Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure after treatment discontinuation: an adult AIDS clinical trials group study. *Clin Infect Dis* 2006;42(3): 401-7.
25. Marcelin AG, Ceccherini-Silberstein F, Perno CF, Calvez V. Resistance to novel drug classes. *Curr Opin HIV AIDS* 2009;4(6):531-7.
26. Reynolds NR, Testa MR, Marc LG, Chesney MA, Neiding JL, Smith SR, et al. Factors influencing medication adherence beliefs and self-efficacy in persons naive to antiretroviral therapy: a multicenter, cross-sectional study. *AIDS Behav*. 2004;8(2):141-50.
27. Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2009;48(4):484-8.
28. Molina JM. Efficacy and safety of once-daily regimens in the treatment of HIV infection. *Drugs* 2008;68(5):567-78.
29. Maitland D, Jackson A, Osorio J, Mandala S, Gazzard BG, Moyle GJ, et al. Switching from twice-daily abacavir and lamivudine to the once-daily fixed-dose combination tablet of abacavir and lamivudine improves patient adherence and satisfaction with therapy. *HIV Med*. 2008;9(8):667-72.
30. Sosnik A, Chiappetta DA, Carcaboso AM. Drug delivery systems in HIV pharmacotherapy: what has been done and the challenges standing ahead. *J Control Release* 2009; 138(1):2-15.
31. Boyle BA, Jayaweera D, Witt MD, Grimm K, Maa JF, Seekins DW. Randomization to once-daily stavudine extended release/lamivudine/efavirenz versus a more frequent regimen improves adherence while maintaining viral suppression. *HIV Clin Trials* 2008;9(3): 164-76.
32. Portsmouth SD, Osorio J, McCormick K, Gazzard BG, Moyle GJ. Better maintained adherence on switching from twice-daily to once-daily therapy for HIV: a 24-week randomized trial of treatment simplification using stavudine prolonged-release capsules. *HIV Med* 2005;6(3):185-90.
33. Fairley CK, Permana A, Read TR. Long-term utility of measuring adherence by self-report compared with pharmacy record in a routine clinic setting. *HIV Med* 2005 Sep; 6(5):366-9.
34. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23(8):1296-310.
35. Amico KR, Harman JJ, Johnson BT. Efficacy of antiretroviral therapy adherence interventions: a research synthesis of trials, 1996 to 2004. *JAIDS* 2006;41(3):285-297.

36. Simoni JM, Pearson CR, Pantalone DW, et al. Efficacy of interventions in improving highly active antiretroviral therapy adherence and HIV-1 RNA viral load. A meta-analytic review of randomized controlled trials. *JAIDS* 2006;43(Suppl 1):S23-35.
37. Ramien RH, Stiratt MJ, Dolezal C, Dognin JS, Wagner GJ, Carballo-Diequez A, et al. Couple-focused support to improve HIV medication adherence: a randomized controlled trial. *AIDS* 2005;19(8):807-14.
38. Lyon ME, Trexler C, Akpan-Townsend C, Pao M, Selden K, Fletcher J, et al. A family group approach to increasing adherence to therapy in HIV-infected youths: results of a pilot project. *AIDS Patient Care STDS* 2003;17(6):299-308.
39. Golin CE, Earp J, Tien HC, Stewart P, Porter C, Howie L. A 2-arm, randomized, controlled trial of a motivational interviewing-based intervention to improve adherence to antiretroviral therapy (ART) among patients failing or initiating ART. *JAIDS* 2006 May; 42(1):42-51.
40. Safren SA, Otto MW, Worth JL, et al. Two strategies to increase adherence to HIV antiretroviral medication: life-steps and medication monitoring. *Behav Res Ther*. 2001; 39(10):1151-62.
41. Dilorio C, McCarty F, Resnicow K, McDonnell Holstad M, Soet J, Yeager K, Sharma SM, Morisky DE, Lundberg B. Using motivational interviewing to promote adherence to antiretroviral medications: a randomized controlled study. *AIDS Care* 2008;20(3): 273-83.
42. Chiou PY, Kuo BI, Lee MB, Chen YM, Chuang P, Lin LC. A programme of symptom management for improving quality of life and drug adherence in AIDS/HIV patients. *J Adv Nurs* 2006;55(2):169-79.
43. Pradier C, Bentz L, Spire B, Tourette-Turgis C, Morin M, Souville M, et al. Efficacy of an educational and counseling intervention on adherence to highly active antiretroviral therapy: French prospective controlled study. *HIV Clin Trials* 2003;4(2):121-31.
44. Smith-Rohrberg D, Mezger J, Walton M, Bruce RD, Altice FL. Impact of enhanced services on virologic outcomes in a directly administered antiretroviral therapy trial for HIV-infected drug users. *JAIDS* 2006;43(Suppl 1):S48-53.
45. Javanbakht M, Prosser P, Grimes T, Weinstein M, Farthing C. Efficacy of an individualized adherence support program with contingent reinforcement among nonadherent HIV-positive patients: results from a randomized trial. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 2006; 5(4):143-50.
46. Mannheimer SB, Morse E, Matts JP, et al. Sustained benefit from a long-term antiretroviral adherence intervention: results of a large randomized clinical trial. *JAIDS* 2006;43(Suppl 1):S41-7.
47. Kalichman SC, Amaral CM, Stearns H, White D, Flanagan J, Pope H, et al. Adherence to antiretroviral therapy assessed by unannounced pill counts conducted by telephone. *J Gen Intern Med* 2007;22(7):1003-6.
48. Simoni JM, Huh D, Frick PA, Pearson CR, Andrasik MP, Dunbar PJ, Hooton TM. Peer support and pager messaging to promote antiretroviral modifying therapy in Seattle: a randomized controlled trial. *JAIDS* 2009; 52(4):465-73.
49. Berrien VM, Salazar JC, Reynolds E, McKay K. Adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected pediatric patients improves with home-based intensive nursing intervention. *AIDS Patient Care STDS* 2004;18(6):355-63.
50. Wise J, Operario D. Use of electronic reminder devices to improve adherence to antiretroviral therapy: a systematic review. *AIDS Patient Care STDS* 2008;22(6):495-504.
51. Park-Wyllie LY, Kam D, Bayoumi AM. The adherence support gap: the 'ideal' versus 'reality' of antiretroviral adherence support provided by HIV health providers in clinical practice. *Ann Pharmacother*. 2009;43(6):1036-44.
52. Kalichman SC, Cain D, Cherry C, Kalichman M, Pope H. Pillboxes and antiretroviral adherence: prevalence of use, perceived benefits, and implications for electronic medication monitoring devices. *AIDS Patient Care STDS* 2005;19(12):833-9.
53. Petersen ML, Wang Y, van der Laan MJ, Guzman D, Riley E, Bangsberg DR. Pillbox organizers are associated with improved adherence to HIV antiretroviral therapy and viral suppression: a marginal structural model analysis. *Clin Infect Dis* 2007;45(7):908-15.
54. Connor J, Rafter N, Rodgers A. Do fixed-dose combination pills or unit-of-use packaging improve adherence? A systematic review. *Bull World Health Organ* 2004;82(12):935-9.
55. Heneghan CJ, Glasziou P, Perera R. Reminder packaging for improving adherence to self-administered long-term medications. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1): CD005025.
56. Ford N, Nachega JB, Engel ME, Mills EJ. Directly observed antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2009 374 (9707):2064-71.
57. Nachega J, Goliath R, Efron A, et al. Randomized trial of trained patient-nominated treatment supporters providing partial directly observed ART in South African adults initiating HIV therapy. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Montréal, QC, Canada; Feb 8-11, 2009. Abstr 143.
58. Gross R, Tierney C, Andrade A, et al. Modified directly observed antiretroviral therapy compared with self-administered therapy in treatment-naive HIV-1-infected patients: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2009;169(13):1224-32.
59. Naidoo A, Naidoo K, Abdool Karim S, et al. Impact of integrating tuberculosis and HIV care on adherence to anti-tuberculosis therapy and antiretroviral therapy, results from the Starting Tuberculosis and Anti-Retroviral Therapy—Start study. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; Cape Town, Western Cape, South Africa; July 19-22, 2009. Abstr WEPED189.
60. Pearson CR, Micek MA, Simoni JM, et al. Randomized control trial of peer-delivered, modified directly observed therapy for HAART in Mozambique. *JAIDS* 2007;46(2):238-44.
61. Sarna A, Luchters S, Geibel S, et al. Short- and long-term efficacy of modified directly observed antiretroviral treatment in Mombasa, Kenya: a randomized trial. *JAIDS* 2008;48(5):611-9.
62. Taiwo BO, Idoko J, Otoh I, et al. Patient-selected treatment partner is associated with superior virologic response to first-line HAART in Jos, Nigeria. 3rd International Conference on HIV Treatment Adherence; Jersey City, NJ, USA; March 17-18, 2008. Abstr 167.
63. Wohl AR, Garland WH, Valencia R et al. A randomized trial of directly administered antiretroviral therapy and adherence case management intervention. *Clin Infect Dis* 2006;42(11):1619-27.
64. Arnsten J, Berg K, Li X, Mouriz J, Goldberg U, Goldstein H. Directly observed antiretroviral therapy provided in methadone clinics: a randomized controlled trial. 4th International Conference on HIV Treatment Adherence; Miami, FL, USA; April 5-7, 2009. Abstr 30.
65. Macalino GE, Hogan JW, Mitty JA, Bazerman LB, Delong AK, Loewenthal H, Caliendo AM, Flanagan TP. A randomized clinical trial of community-based directly observed therapy as an adherence intervention for HAART among substance users. *AIDS* 2007; 21(11):1473-7.
66. Maru DS, Bruce RD, Walton M, Springer SA, Altice FL. Persistence of virological benefits following directly administered antiretroviral therapy among drug users: results from a randomized controlled trial. *JAIDS* 2009; 50(2):176-81.

67. Bangsberg D, Hammer G, Reynolds M, et al. Adherence case management does not sustain the effect of modified directly observed therapy in HIV+ homeless and marginally housed (H/M) individuals. 4th International Conference on HIV Treatment Adherence; Miami, FL, USA; April 5-7, 2009. Abstr 159.
68. Grodinsky C, Golin C, Sunil A, et al. Effect on antiretroviral adherence of directly observed therapy (DOT) versus keep-on-my-person medication (KOM) among HIV-infected prisoners: the DOT-KOM study. 4th International Conference on HIV Treatment Adherence; Miami, FL, USA; April 5-7, 2009. Abstr 280.
69. Kirkland LR, Fischl MA, Tashima KT, et al. Response to lamivudine/zidovudine plus abacavir twice daily in antiretroviral-naïve, incarcerated patients with HIV infection taking directly observed treatment. Clin Infect Dis 2002;34(4):511-8.
70. Lucas GM, Mullen BA, Weidle PJ, Hader S, McCaul ME, Moore RD. Directly administered antiretroviral therapy in methadone clinics is associated with improved HIV treatment outcomes, compared with outcomes among concurrent comparison groups. Clin Infect Dis 2006;42(11):1628-35.
71. Lucas GM, Mullen BA, McCaul ME, Weidle PJ, Hader S, Moore RD. Adherence, drug use, and treatment failure in a methadone-clinic-based program of directly administered antiretroviral therapy. AIDS Patient Care STDS 2007;21(8):564-74.
72. Altice FL, Maru DS, Bruce RD, Springer SA, Friedland GH. Superiority of directly administered antiretroviral therapy over self-administered therapy among HIV-infected drug users: a prospective, randomized, controlled trial. Clin Infect Dis 2007;45(6):770-8.
73. Macalino GE, Mitty JA, Bazerman LB, Singh K, McKenzie M, Flanigan T. Modified directly observed therapy for the treatment of HIV-seropositive substance users: lessons learned from a pilot study. Clin Infect Dis 2004;38(Suppl 5):S393-7.
74. Williams AB, Fennie KP, Bova CA, Burgess JD, Danvers KA, Dieckhaus KD. Home visits to improve adherence to highly active antiretroviral therapy: a randomized controlled trial. JAIDS 2006;42(3):314-21.
75. Pearson CR, Micek M, Simoni JM, Matediana E, Martin DP, Gloyd S. Modified directly observed therapy to facilitate highly active antiretroviral therapy adherence in Beira, Mozambique. Development and implementation. JAIDS 2006;43(Suppl 1):S134-41.
76. Rawlings MK, Thompson MA, Farthing CF, Brown LS, Racine J, Scott RC, et al. Impact of an educational program on efficacy and adherence with a twice-daily lamivudine/ zidovudine/ abacavir regimen in underrepresented HIV-infected patients. JAIDS 2003;34(2):174-83.
77. Ware NC, Idoko J, Kaaya S, Biraro IA, Wyatt MA, Agbaji O, et al. Explaining adherence success in sub-Saharan Africa: an ethnographic study. PLoS Med 2009;6(1):e11
78. Malcolm SE, Ng JJ, Rosen RK, Stone VE. An examination of HIV/AIDS patients who have excellent adherence to HAART. AIDS Care 2003;15(2):251-61.
79. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. JAMA 2002;288(22):2880-3.
80. Read T, Mijch A, Fairley CK. Adherence to antiretroviral therapy: are we doing enough? Intern Med J 2003;33(5-6):254-6.
81. Arnsten JH, Demas PA, Farzadegan H, Grant RW, Gourevitch MN, Chang CJ, et al. Antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users: comparison of self-report and electronic monitoring. Clin Infect Dis 2001;33(8):1417-23.
82. Wagner GJ, Kanouse DE, Koegel P, Sullivan G. Correlates of HIV antiretroviral adherence in persons with serious mental illness. AIDS Care 2004;16(4):501-6.
83. Nieuwkerk PT, Oort FJ. Self-reported adherence to antiretroviral therapy for HIV-1 infection and virologic treatment response: a meta-analysis. JAIDS 2005;38(4):445-8.
84. Chesney MA, Ickovics JR, Chambers DB, Gifford AL, Neidig J, Zwickl B, et al. Self-reported adherence to antiretroviral medications among participants in HIV clinical trials: the AACTG adherence instruments. Patient care committee and adherence working group of the outcomes committee of the adult AIDS clinical trials group (AACTG). AIDS Care 2000;12(3):255-66.
85. Lu M, Safren SA, Skolnik PR, Rogers WH, Coody W, Hardy H, Wilson IB. Optimal Recall Period and Response Task for Self-Reported HIV Medication Adherence. AIDS Behav. 2008;12(1):86-94.
86. Rosenblum M, Deeks SG, van der Laan M, Bangsberg DR. The risk of virologic failure decreases with duration of HIV suppression, at greater than 50% adherence to antiretroviral therapy. PLoS One 2009;4(9):e7196.



Centre de collaboration nationale
des maladies infectieuses

National Collaborating Centre
for Infectious Diseases

Téléphone : (204) 943-0051
Télécopieur : (204) 946-0927
nccid@icid.com
www.ccnmi.ca

445, avenue Ellice, bureau 413
Winnipeg (Manitoba)
Canada R3B 3P5