Protocole MOTUHS-BOT

Evaluation de la charge de soins et du fardeau du traitement chez les patients vivant avec le VIH à Abidjan, en Côte d'Ivoire

Version 2 (15/6/2016)

Investigateurs

Dr Viet-Thi TRAN (MD, PhD)
Centre d'Epidémiologie et Statistique Sorbonne Paris Cité (INSERM U1153), Paris, France
Programme PAC-CI/ CHU de Treichville
18 BP 1954 ABIDJAN 18
E-mail : thi.tran-viet@htd.aphp.fr
Tel : (+225) 87 26 23 25

Dr Ekouevi Koumavi Didier
Médecin épidémiologiste
Inserm U-897 ISPED-BORDEAUX
Programme PAC-CI/ CHU de Treichville
18 BP 1954 ABIDJAN 18
E-mail : didier.ekouevi@gmail.com

Protocole MOTUHS-BOT

Evaluation de la charge de soins et du fardeau du traitement chez les patients vivant avec le VIH à Abidjan, en Côte d'Ivoire

Avis	**du Comité National de l'Éthique de la Recherche numéro--------**

Investigateurs

Dr Viet-Thi TRAN (MD, PhD)
Centre d'Epidémiologie et Statistique Sorbonne Paris Cité (INSERM U1153), Paris, France
Programme PAC-CI/ CHU de Treichville
18 BP 1954 ABIDJAN 18
E-mail : thi.tran-viet@htd.aphp.fr
Tel : (+225) 87 26 23 25

Fait à Abidjan, le
Signature :

Dr Ekouevi Koumavi Didier
Médecin épidémiologiste
Inserm U-897 ISPED-BORDEAUX
Programme PAC-CI/ CHU de Treichville
18 BP 1954 ABIDJAN 18
E-mail : didier.ekouevi@gmail.com

Fait à Abidjan, le
Signature :

Co-investigateurs :

Dr Mariam MAMA DJIMA, Programme PAC-CI/ CHU de Treichville Institut Pasteur Côte d'Ivoire Chaire de l'adhésion aux Traitements (Université Laval) 18 BP 1954 ABIDJAN 18 e-mail : madjimar@gmail.com	**Dr Boris TCHOUNGA,** Programme PAC-CI/ CHU de Treichville ISPED / Inserm U 897 18 BP 1954 ABIDJAN 18 e-mail : Boris.tchounga@yahoo.fr
Pr Jocelyne MOISAN, Chaire de l'adhésion aux Traitements Centre de recherche du CHU de Québec Hôpital du St-Sacrement 1050 chemin Ste-Foy Québec, Canada e-mail : Jocelyne.Moisan@pha.ulaval.ca	**Pr Jean Pierre GREGOIRE,** Chaire de l'adhésion aux Traitements Université de Laval, Québec, Canada Centre de recherche du CHU de Québec Hôpital du St-Sacrement 1050 chemin Ste-Foy Québec, Canada e-mail : Jean-Pierre.Gregoire@pha.ulaval.ca

1. Résumé

En 20 ans, l'infection par le VIH est passée du statut d'affection aigüe et rapidement mortelle, en une maladie chronique pouvant être contrôlée pendant plusieurs décennies et nécessitant des soins réguliers et une surveillance à vie.

Aujourd'hui, la prise en charge chronique d'un PVVIH est souvent complexe. Outre les traitements médicamenteux, les patients doivent aller voir leurs médecins, faire des examens, changer leurs habitudes de vie, remplir des démarches administratives, etc. En plus du fardeau de la maladie, les patients vivent donc avec un fardeau du traitement.

Objectif

Nos objectifs sont : 1) de décrire la charge de soins (i.e. toutes les « choses » que doivent faire les patients pour se soigner) et le fardeau du traitement (i.e. l'impact de cette charge de soins sur leur qualité de vie) chez des PVVIH en Côte d'Ivoire ; 2) étudier l'association entre charge de soins, fardeau du traitement, observance aux traitements antirétroviraux et charge virale du VIH.

Méthode

Ce projet est une étude ancillaire au projet MOTUHS (ANRS 12335). Les participants de MOTUHS seront invités à remplir un questionnaire additionnel sur leur charge de soins et fardeau du traitement. Ces patients sont des adultes (>18 ans), infectés par le VIH1 ou VIH1 et 2, sous traitement depuis au moins 1 an.

Pour décrire la charge de soins des patients, nous allons utiliser une méthode issue de la sociologie appelée *« Day Reconstruction Method »*. Au cours d'entretiens avec les patients, des enquêteurs formés vont reconstruire l'ensemble des activités de soins réalisées par ceux-ci au cours des 30 derniers jours (visites chez le médecin, le pharmacien, prises de rendez-vous, etc.). Pour chaque activité de soin identifiée, le patient répondra à une série de questions structurée sur le temps requis (transport et attente inclus), le coût, et les difficultés qu'il aurait pu avoir à intégrer le soin dans sa vie familiale, sociale ou professionnelle.

Pays participant : Côte d'Ivoire

Calendrier de l'étude : Juin 2016 – Décembre 2016

2. Liste des abréviations

ANRS	Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les Hépatites
ARV	(traitement) anti rétroviral
CEPREF	Centre de Prise en charge de Recherche et de Formation
CIRBA	Centre Intégré de Recherche Bioclinique d'Abidjan
CNTS	Centre national de Transfusion Sanguine
DRM	Day Reconstruction Method (Méthode de reconstruction de la journée)
EPV	Event per variable (Evènement par variable)
PVVIH	Personne vivant avec le VIH
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Table des matières

1. Résumé **4**

2. Liste des abréviations **5**

3. Contexte **8**

4. Objectifs **10**

5. Méthodes **11**

3.1. Projet ANRS 12335 - MOTUHS 11

3.2. Population d'étude 12

3.3. Mesure de la charge de travail et du fardeau du traitement des PVVIH 12

3.3.1. « Day Reconstruction Method » *12*

3.3.2. Reconstruction des activités de soins vécues par le patient au cours du dernier mois *12*

3.3.3. Evaluation du temps requis et du fardeau du traitement *13*

3.3.4. Calcul du temps cumulé nécessaire aux activités de soins, de la dispersion temporelle des activités de soins et du fardeau global du traitement du participant *13*

3.4. Relation entre charge de soins, fardeau du traitement, observance et charge virale 14

3.5. Gain de temps potentiel en optimisant l'organisation des visites des patients 14

3.6. Analyse 15

3.6.1. Relations supposées entre les variables *15*

3.6.2. Gestion des données manquantes *16*

3.6.3. Analyse en sous-groupes *16*

3.6.4. Taille de l'échantillon *16*

3.7. Conduite de l'étude 17

3.7.1. Conception de l'étude et des questionnaires d'étude *17*

3.7.2. Formation des enquêteurs *17*

3.7.3. Recrutement et collecte des données *17*

3.7.4. Analyse *17*

6. Aspects éthiques **19**

Confidentialité, anonymat et stockage *19*

Compensation *19*

Information et consentement *19*

Retrait de participation *19*

Accès aux données *19*

Bénéfices individuels associés au projet de recherche *20*

7. Résultats attendus **21**

8. Calendrier prévisionnel **22**

9. Budget **22**

10. Références **23**

11. Annexe **25**

Annexe 1 : Notice d'information *25*

Annexe 2. Fiche de consentement *28*

3. Contexte

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine touchait environ 37 millions d'individus dans le monde en 2014 [1]. Environ 70% de ces individus résidaient en Afrique subsaharienne. L'accessibilité croissante et les innovations des traitements antirétroviraux (ARV) ont permis de réduire la mortalité et la morbidité liées au SIDA et de transformer le VIH en une maladie chronique, nécessitant des soins réguliers, planifiés et une surveillance à vie [2]. Cependant, le traitement de la maladie reste souvent lourd et complexe [3]. Une revue systématique de 84 études (37 qualitatives et 47 quantitatives) a montré que la complexité du traitement était un facteur important de l'observance au traitement et à la rétention dans la cascade de soins dans les pays d'Afrique Sub-Saharienne [4].

Le fait nouveau est l'apparition d'une population de patients vivant avec le VIH (PVVIH) vieillissante, développant des maladies chroniques non infectieuses (diabète, maladies cardiovasculaires etc.) [5-7]. Cette population de PVVIH multimorbides (i.e. présentant au moins 1 maladie chronique en plus de l'infection par le VIH [8]) va en s'accroissant. On estime qu'environ 84% et 28% des PVVIH auront respectivement au moins une et trois maladies chroniques non liée au VIH en 2030 [9]. A l'heure actuelle, en Afrique subsaharienne, il n'existe que peu très de données sur les patients VIH présentant des comorbidités non liées au SIDA [6] mais on estime que, dans cette partie du monde, environ un tiers des décès de PVVIH est lié à ces pathologies [10].

La prise en charge de ces PVVIH multimorbides est complexe pour plusieurs raisons. Tout d'abord, de nombreux traitements préconisés sont contre-indiqués ou interagissent avec les traitements antirétroviraux (TARV) [11]. Ensuite, le virus, le traitement, la déplétion immunitaire et la sénescence accélérée liée au VIH sont responsable d'une multimorbidité différente par rapport à avec celle de patients non VIH, avec une prévalence plus élevée de maladies cardiovasculaires, hépatiques, rénales et cancéreuses [10, 12, 13]. Enfin, les PVVIH multimorbides souffrent particulièrement de la fragmentation des soins entre plusieurs médecins ou centres, chacun s'occupant d'un problème donné, généralement sans objectifs globaux clairs. Par exemple, alors que le sevrage tabagique a été depuis longtemps identifié comme une intervention prioritaire pour les PVVIH multimorbides [5]; il n'aurait été proposé qu'à 10% des PVVIH tabagiques [14].

Les PVVIH, et en particulier les PVVIH multimorbides sont confrontés à une charge de soins, cumulative et croissante et doivent investir de plus en plus de temps et d'énergie pour leur santé. A notre connaissance, aucune étude n'a évalué la charge de soins imposée aux PVVIH, mais, à titre d'exemple, un patient souffrant de diabète de type 2 devrait passer en moyenne 143 minutes par jour à s'occuper de sa maladie, s'il suivait l'ensemble des recommandations de ses médecins [15].

Cette charge de soins importante est à l'origine d'un fardeau du traitement [16], défini comme l'impact de la prise en charge médicale (prise de médicaments, visites médicales, changement d'habitudes de vie...) sur la qualité de vie d'un patient [16]. Le fardeau du traitement est associé à l'observance des patients et en particulier à une inobservance intentionnelle : les patients

arrêtent délibérément des soins médicaux car ceux-ci leurs « coûtent » plus qu'ils ne les pensent utiles [17, 18].

Il est impératif de prendre en compte le fardeau du traitement dans la prise en charge des PVVIH, et en particulier ceux qui sont multimorbides. En effet, l'inobservance au TARV augmente les complications liées au VIH, aggrave les maladies chroniques du patient, et est à l'origine de l'apparition de résistances au traitement [19, 20].

Le fardeau du traitement est particulièrement important à considérer pour les PVVIH en Afrique subsaharienne, car la prévalence du VIH y est élevée (entre 3 et 6% en 2012) [21], et les structures de soins sont surchargées et souvent mal organisées, mettant les patients à risque d'être affectés par un fardeau du traitement plus important [22].

4. Objectifs

Les objectifs de ce projet sont :

- Décrire la charge de soins (i.e. l'ensemble des « choses » que les patients doivent réaliser pour prendre en charge leur santé : traitements, modifications des habitudes de vie, suivi médical, etc.) et le fardeau du traitement (i.e. l'impact de cette charge sur leur qualité de vie) chez les PVVIH vivant à Abidjan, Côte d'Ivoire

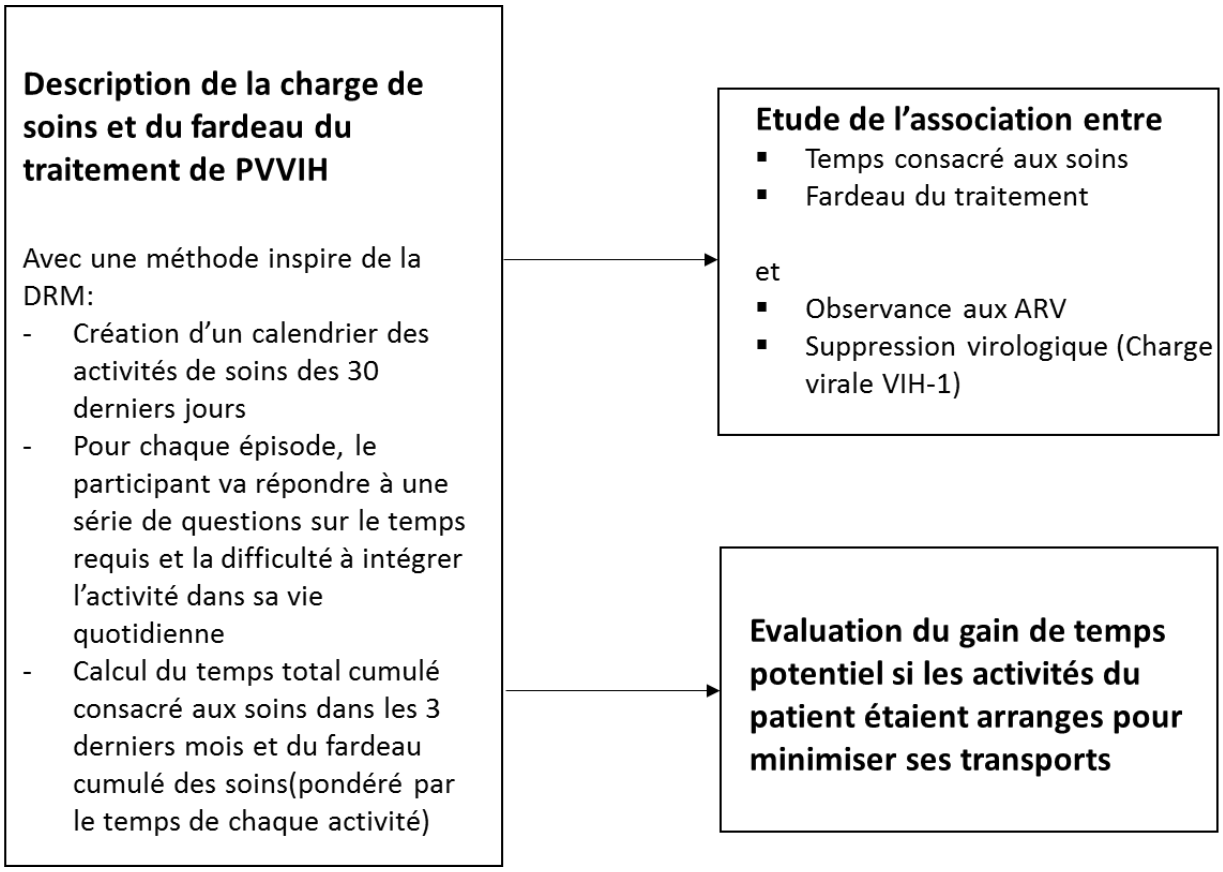
- Etudier l'association entre charge de soins, fardeau du traitement, observance aux ARV et contrôle virologique de la maladie.

- Evaluer le gain potentiel de temps pour les PVVIH si leurs consultations étaient organisées afin de minimiser leurs trajets et déplacements

5. Méthodes

Ce projet est une étude ancillaire au projet ANRS 12335 – « Usage des traitements issus de la médecine moderne, traditionnelle et complémentaire chez les personnes vivant avec le VIH-1 et relation avec le traitement antirétroviral en Côte d'Ivoire (MOTUHS) ».

Dans le présent projet, les participants du projet MOTUHS ANRS 12335 seront invités à compléter un questionnaire additionnel sur la charge de soins et le fardeau du traitement.



3.1. Projet ANRS 12335 - MOTUHS

Le projet ANRS 12335 – MOTUHS vise à décrire les traitements médicamenteux non ARV (traitements de maladies chroniques, automédication) et traitements issus de la médecine traditionnelle et complémentaire (MTC) pris par des PVVIH recrutés dans six centres adultes en Côte d'Ivoire. Ce projet vise à décrire l'ensemble des traitements (modernes et issus de la médecine traditionnelle) pris par les PVVIH via une enquête pharmaco épidémiologique. Il est prévu que le projet recrute 1500 participants.

3.2. Population d'étude

La population de notre étude sera donc la même que celle du projet ANRS 12335 – MOTUHS. Les critères d'inclusion sont :

- Etre infecté par le VIH-1 ou VIH2
- Etre âgé de 18 ans ou plus
- Consulter dans un des centres de l'étude à Abidjan (CNTS, CIRBA et CEPREF)
- Etre sous traitement antirétroviral depuis au moins une année
- Avoir signé une fiche de consentement éclairé.

3.3. Mesure de la charge de travail et du fardeau du traitement des PVVIH

3.3.1. « Day Reconstruction Method »

Pour mesurer la charge de travail et le fardeau du traitement des patients, nous allons adapter une méthode issue de la sociologie appelée *« Day reconstruction Method »* [23]. Cette méthode a été développée pour évaluer le bonheur des patients et comprend 2 étapes : 1) reconstruire, avec le participant, l'ensemble « choses » qu'il a réalisé lors de la journée précédente, comme une « séquence de scènes dans un film » ; et 2) décrire chaque « scène » à l'aide de questions structurées sur la situation (endroit, personnes présentes) et sur le ressenti du patient (était-il triste, heureux, etc.).

Bien que cette méthode ait été développée dans un contexte précis, elle est adaptable pour mesurer l'expérience subjective des participants lors de différents évènements de leur quotidien. Par exemple, elle a été utilisée pour comparer la douleur ressentie lors d'activités quotidiennes [24].

Dans notre cas, nous allons utiliser cette méthode pour reconstruire les activités de soins vécues par les patients au cours du dernier mois, et décrire le temps requis et le fardeau du traitement représenté par chaque activité de soins ainsi retrouvée.

3.3.2. Reconstruction des activités de soins vécues par le patient au cours du dernier mois

Au cours d'un entretien, un enquêteur reconstruira les activités de soins réalisées par le patient lors du dernier mois. Pour cela, l'enquêteur utilisera un calendrier d'évènements (en anglais : « *event history calendar* ») qui permet d'améliorer la qualité des réponses du participant et de mieux détecter des incohérences dans le récit de ce dernier [25, 26]. La construction d'un calendrier passe par les étapes suivantes :

1) *Définition de la période d'étude.*
2) *Rappel d'évènements clés, importants pour le patient au cours de la période d'étude.* Ces évènements peuvent être de toute nature (anniversaires, jour fériés, dates professionnelles importantes, etc.) et servent à ponctuer le calendrier et à minimiser le problème de « télescopage vers l'avant » (dater un évènement comme plus ancien qu'il ne l'est réellement) rencontré dans les études utilisant des agendas [25].

3) *Rappel des activités de santé réalisées au cours de la période d'étude*. Les enquêteurs vont ensuite inciter les participants à décrire l'ensemble des activités de soins qu'ils ont eu au cours de la période d'étude et à les situer temporellement sur le calendrier. Ils aideront le patient à se souvenir de ces activités à l'aide d'accroches issues d'une étude qualitative sur le fardeau du traitement [16]:
   - Organiser des rendez-vous (téléphoner, gérer un agenda...)
   - Visites chez des soignants (médecins, infirmier, kinésithérapeute)
   - Examens (prises de sang, examens de radiologie)
   - Consultation chez un tradi-praticien
   - Aller à la pharmacie / Renouveler des traitements
   - Ranger/trier/préparer ses médicaments
   - Faire des courses spéciales en rapport avec un régime prescrit par le médecin
   - Chercher des informations, lire les notices des médicaments, etc.
   - Participer à des groupes d'éducation/de parole/support de patients
   - Papiers administratifs ou d'assurance en rapport avec la maladie ou le traitement

Etant donné que certaines activités de soins sont répétées quotidiennement ou fréquemment (plusieurs fois par semaine), pour ne pas « encombrer » le calendrier,

3.3.3. Evaluation du temps requis et du fardeau du traitement

Pour chaque activité de soins identifiée lors de la phase précédente, l'enquêteur posera une série de questions structurée sur : 1) le temps requis (transport et attente inclus) pour réaliser l'activité ; 2) le coût financier de l'activité ; et 3) le fardeau du traitement.

Pour évaluer le fardeau du traitement, les enquêteurs poseront 2 questions.

- La première demandera aux participants de coter la difficulté qu'ils auraient pu avoir pour intégrer l'activité dans leur journée habituelle, sociale, familiale et/ou professionnelle. *« Avez-vous trouvé qu'intégrer cette activité (temps consacré, difficulté, etc.) dans votre vie quotidienne était difficile ? »*. Cette question utilisera une échelle allant de 0 (Très facile) à 4 (Très difficile).
- La seconde interrogera les participants sur ce qu'ils auraient fait s'ils n'avaient pas réalisé l'activité de soins à ce moment-là. *« Si vous n'aviez pas réalisé cette activité à ce moment-là, qu'auriez- vous fait à la place ?»* (Travailler, Activités sociales (amis, collègues…), S'occuper de mes enfants/ de ma famille, Faire de l'exercice, Se relaxer, Prier/méditer, Manger, Faire une sieste, Regarder la télévision, Utiliser un ordinateur/email/internet, Faire des courses, S'occuper de la maison (ménage, cuisine, etc.))

La clarté des questions et faisabilité du recueil de données seront prétestés auprès d'une vingtaine de patients à l'USAC (CHU de Treichville, Abidjan).

3.3.4. Calcul du temps cumulé nécessaire aux activités de soins, de la dispersion temporelle des activités de soins et du fardeau global du traitement du participant

Les données recueillies précédemment permettent de calculer :

- Le temps cumulé nécessaire aux activités de soins, comme la somme du temps nécessaire pour chaque activité de soins (y compris les activités quotidiennes)
- La dispersion temporelle des activités de soins, comme la variance de l'occurrence des activités de soins au cours de la période d'étude
- Le fardeau global du traitement, comme la somme des scores de la question sur les difficultés à réaliser les activités de soins pondérée par la durée des activités.

3.4. Relation entre charge de soins, fardeau du traitement, observance et charge virale

Nous étudierons les relations entre les 3 variables présentées (temps cumulé nécessaire aux soins, dispersion temporelle des activités de soins et fardeau du traitement global), l'observance des patients aux ARV et la charge virale plasmatique pour le VIH-1.

L'observance aux ARV sera mesurée à l'aide du questionnaire de Sidorkiewicz et al [27]. C'est un outil composé de 4 questions, qui permet la mesure des comportements d'observance des patients pour chacun de leurs traitements.

La charge virale plasmatique pour le VIH-1 est mesurée dans le cadre de l'étude MOTUHS. Nous considérerons qu'un patient est en échec virologique si sa charge virale est > 200 copies/mL [28].

3.5. Gain de temps potentiel en optimisant l'organisation des visites des patients

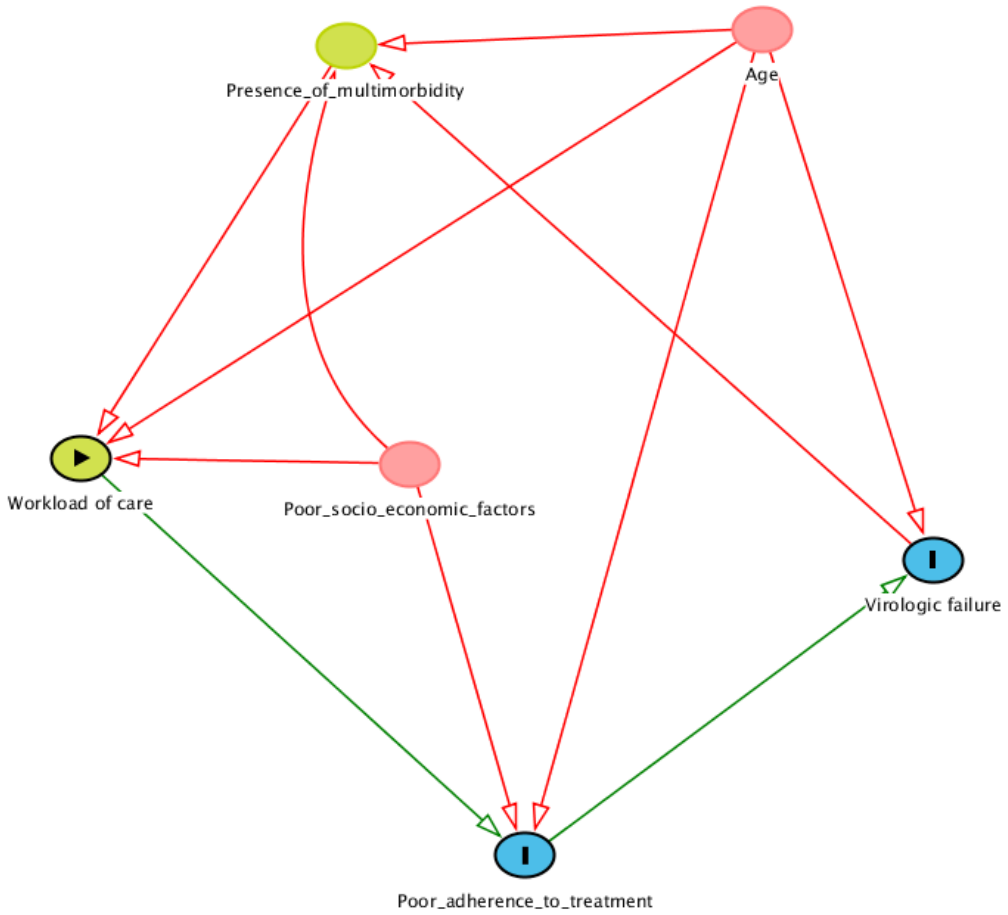
Deux investigateurs réévalueront, en double, de manière indépendante les calendriers d'évènements des patients pour grouper des activités se déroulant au même endroit afin de minimiser les transports. Les désaccords seront réglés par consensus.

Nous évaluerons :

- Le temps cumulé de transport ainsi économisé
- Le nombre de jours libérés, définis comme des jours comportant auparavant une activité de soins (hors activités répétées tous les jours) et n'en comportant plus après optimisation

3.6. Analyse

3.6.1. Relations supposées entre les variables



Pour représenter les relations entre charge de soins, observance au traitement et contrôle virologique de la maladie, nous avons représenté un graphique dirigé [29]. Selon les données de la littérature, nous supposons un lien causal entre charge de soins élevée et moindre observance au traitement [4, 16, 30]. L'observance au traitement est un prédicteur de l'échec virologique [31, 32]. La multimorbidité est directement responsable d'une charge de soins plus élevée [33]. L'échec virologique est associé à l'apparition de maladies chroniques (rénales, cancer, etc.) [34]. L'âge est un prédicteur de la multimorbidité [35], de l'observance au traitement et du contrôle virologique de la maladie. Un faible niveau socio-économique augmente la charge de soins (par exemple, en réduisant la capacité des patients à payer leurs transports) et peut également directement influencer la capacité des patients à acheter leurs traitements. Ces facteurs sont également associés à la multimorbidité [35].

L'effet total de la charge de soins sur l'observance peut être estimé en ajustant le modèle sur la présence de multimorbidité, l'âge et le niveau socio-économique des patients. Il n'est pas possible de déterminer un effet non biaisé de la charge de soins sur l'échec virologique car il existe un cycle sur le graphique dirigé (charge de soins, échec virologique, présence de multimorbidité).

3.6.2. Gestion des données manquantes

Les données manquantes seront imputées par imputation multiple [36].

3.6.3. Analyse en sous-groupes

Les relations entre charge de soins, fardeau du traitement, observance aux ARV et contrôle virologique de la maladie seront étudiées dans des sous-groupes définis par :

- La présence d'au moins une maladie chronique associée (i.e. patients multimorbides)
- La durée sous ARV (≤2 ans, ≥2ans et ≤ 4ans, ≥4 ans)
- Un changement récent de traitement, défini comme un changement de traitement dans les 6 mois précédent le recueil de données

3.6.4. Taille de l'échantillon

Nous recruterons autant de patients que possible durant la période d'étude [37]. Le modèle présenté plus haut permet d'estimer l'effet de la charge de soins sur l'observance aux ARV et requiert un ajustement sur 3 variables. En supposant que la proportion des PVVIH sous ARV en échec virologique est d'environ 19-24% [38], un échantillon de 320-400 participants permettrait d'avoir un ratio d'évènement par variable (EPV) de 20 ; et un échantillon de 800-1000 participants permettrait d'avoir un EPV de 50 [39, 40].

3.7. Conduite de l'étude

Notre projet va comporter 4 grandes étapes :

3.7.1. Conception de l'étude et des questionnaires d'étude

Les questionnaires d'étude seront conçus après une revue de la littérature et à l'aide de notre expérience sur le sujet du fardeau du traitement [16, 30, 41]. La clarté des questions et la facilité d'utilisation des instruments seront évalués par un groupe de médecins et de chercheurs impliqués dans la prise en charge du VIH.

Les instruments seront ensuite testés auprès de patients afin d'établir 1) la faisabilité du recrutement ; 2) le temps nécessaire pour répondre aux questionnaires ; et 3) la qualité des réponses.

La validité de contenu des questions sera vérifiée par une méthode de la double interview [42].

3.7.2. Formation des enquêteurs

Les enquêteurs de l'étude seront formés par l'investigateur principal (VTT) lors de 2e sessions de 4h chacune comprenant 1) une présentation générale de l'étude et des instruments d'étude; 2) l'administration du questionnaire d'étude auprès de 2 ou 3 PVVIH ; et 3) d'un debrief du recueil de données réalisé.

3.7.3. Recrutement et collecte des données

Les participants au projet MOTUHS recruté dans l'un des 3 centres d'Abidjan (CIRBA, CNTS, CEPREF) seront contactés par téléphone par les enquêteurs (maximum 1 mois après la première visite pour le projet MOTUHS). Après les avoir informés des objectifs de l'étude et avoir recueilli leur consentement à participer (**Annexe 1 et 2**), ces derniers leur proposeront le questionnaire de l'étude. Si les patients acceptent, un rendez-vous sera fixé avec l'enquêteur à une date convenant au participant.

Lors de ce rendez-vous, l'enquêteur complètera 1) le questionnaire sur les maladies du participant ; 2) l'évaluation de l'observance aux traitements ; 3) le questionnaire sur les activités de soins fréquemment réalisées par le participant ; et 4) le calendrier des activités de soins ponctuelles et la description de ces activités comme présenté ci-dessus. L'ensemble de la collecte des données prendra environ 30 minutes et se fera lors d'un unique rendez-vous.

Le transport des patients sera indemnisé à hauteur de 1500CFA.

Nous prévoyons un recrutement de 3 mois pour recruter 750 patients (250 patients par mois)

3.7.4. Analyse

Analyse descriptive avec les modalités prévues ci-dessus.

Visite initiale (Projet MOTUHS)
• Le patient a été recruté dans le projet MOTUHS
• Il signe le consentement éclairé
• Il complète le questionnaire MOTUHS
• Photographies de ses traitements et prélèvements biologiques
• **On l'informe qu'il peut être contacté pour un deuxième questionnaire sur le thème du fardeau du traitement**

Contact téléphonique
• Le patient est contacté par l'enquêteur
• Un rendez-vous est fixé avec le patient, au centre ou il a participé à MOTUHS, à la date de son choix (maximum 1 mois après inclusion dans MOTUHS)

Visite étude Charge de soins/fardeau du traitement
Phase 1

• L'enquêteur collecte des informations sur les maladies du patient, l'observance au TARV et les activités de soins fréquemment répétées (prises de médicaments, etc.)

• L'enquêteur construit le calendrier des activités de soins réalisées par le patient au cours des 30 derniers jours.

Phase 2

• **Pour chaque activité identifiée, l'enquêteur renseigne des informations sur le temps requis pour réaliser l'activité (transport/attente inclus) et sur les difficultés du patient à les réaliser.**

6. Aspects éthiques

L'étude sera réalisée en respectant les règles d'éthique selon la déclaration d'Helsinki. Tout d'abord, une notice fournissant toutes les informations utiles sur le projet sera délivrée au participant par le médecin enquêteur, dans le but de mieux lui expliquer le projet d'étude et obtenir un consentement réfléchi, libre et éclairé.

Confidentialité, anonymat et stockage

La confidentialité des données sera respectée de même que l'anonymat des participants. Pour cela nous utiliserons le code patient unique du projet MOTUHS. Chaque patient a un numéro identifiant unique (code établissement associé au numéro site, à l'année d'inclusion dans la cohorte du centre et au numéro patient centre). Ce numéro servira d'identifiant de l'étude pour le participant et figurera sur le questionnaire et le tube de sang prélevé.

Toutes les données concernant l'étude seront conservées et archivées dans un local fermé à clé et ne seront utilisées que dans le cadre de la seule étude. Tous les échantillons de sang recueillis ne seront utilisés que pour cette étude. Si ces échantillons devaient servir pour d'autres études, un consentement écrit et éclairé du patient sera à nouveau demandé.

Compensation

Pour le transport et le temps utilisé pour répondre au questionnaire, une compensation financière symbolique de 1500 FCFA sera donnée au participant.

Information et consentement

Tout participant à l'étude devra être informé de l'étude et devra avant toute participation signer un formulaire de consentement éclairé (**Annexe 1 & 2**).

Retrait de participation

Il sera signifié au participant qu'il peut se retirer à tout moment de l'étude. Tout participant pourra avoir librement accès aux résultats finaux de l'étude.

Accès aux données

Un rapport annuel et final sera soumis au CNER. Le rapport final sera présenté aux autorités en charge de la santé et de la recherche scientifique, aux autorités communautaires et aux différents ordres de médecins, infirmiers aux participants à l'étude et sage femmes.

Le présent projet a été approuvé par le Centre National de l'Éthique et la Recherche (CNER) en Côte d'Ivoire.

Les données physiques seront conservés à PAC-CI dans une armoire sous clé et cela pendant 15 ans. Passé ce délai, ces données physiques seront détruites. Les données électroniques seront supprimées après 25 ans.

Bénéfices individuels associés au projet de recherche

Outre la collecte de données pour la recherche, les entretiens individuels avec les enquêteurs vont permettre de sensibiliser les patients au thème du fardeau du traitement. En effet, des études ont montré que c'était un sujet préoccupant beaucoup les patients mais rarement abordés au cours des consultations [43]. Nous espérons que la participation à cette recherche pourra donner lieu à des discussions entre patients et médecins, permettant de mieux prioriser et personnaliser les soins reçus par le patient ; permettant d'améliorer son observance aux traitements.

7. Résultats attendus

Dans la littérature, la charge de soins des patients a souvent été étudiée de manière qualitative mais il n'y a que peu d'études qui quantifient le « travail » réalisé par les patients pour se soigner. A notre connaissance, aucune étude n'a étudié ce problème chez les patients vivant avec le VIH, en Afrique Sub-Saharienne.

Notre recherche va permettre de décrire le temps passé par les PVVIH pour se soigner, les difficultés qu'ils peuvent rencontrer pour ce faire, et d'évaluer s'il existe une corrélation entre ces facteurs et observance et contrôle virologique de la maladie. Le cas échéant, ceci pourrait servir de base au développement d'interventions visant à réduire le fardeau du traitement des patients pour améliorer leur rétention dans le système de soins.

Sur le plan méthodologique, nous allons utiliser une méthode originale, la DRM, pour mesurer simultanément la charge de soins et ses conséquences. Cette méthode n'a été utilisée que rarement en santé, et n'a jamais été utilisée pour évaluer la charge de soins des 30 derniers jours. Cette étude serait donc une preuve du concept (« *proof of concept* ») de cette méthode. La méthode pourrait être déclinée dans d'autres contextes et pour d'autres maladies.

8. Calendrier prévisionnel

Mai – Juin 2016	*Elaboration du protocole* *Elaboration des questionnaires*
Fin mai – début Juin 2016	*Prétest des outils de recueil à l'USAC (CHU Trecihville).* *Formation des enquêteurs*
***Début juin* 2016**	*Avis du comité d'éthique*
Mi-juin 2016	Présentation du projet dans les centres
Juillet- Septembre 2016	Recueil de données et saisie
Septembre-octobre 2016	Analyse
Novembre-décembre 2016	Analyse et rédaction d'un rapport

9. Budget

Dépense	Cout unitaire	Nombre	Total
Impression des questionnaires			
Impression des questionnaires	1000	750	750 000 CFA
Recrutement des patients			
Indemnisation des centres	150000	3	450 000 CFA
Indemnisation des médecins d'étude clinique (3 médecins pendant 3 mois)	250000	9	2 250 000 CFA
Forfait téléphonique pour contacter les patients (3 forfaits pendant 3 mois)	20000	9	180 000 CFA
Indemnisation du transport des patients (indemnité de 1500CFA par patient)	1500	750	1 125 000 CFA
Data management			
Saisie des données (1 data manager pendant 1 mois)	125000	1	125 000 CFA
Gestion de la base de données (1 data manager pendant 1 mois)	125000	1	125 000 CFA
Divers			
Frais de réunion	100000	3	300 000 CFA
Total			5 305 000 CFA
soit			*8099* euros

10. Références

1. World Health Organization. *Global Summary of AIDS epidemic*. WHO - HIV Department 2014 [cited 2015 01/04]; Available from: http://www.who.int/hiv/data/epi_core_july2015.png?ua=1.
2. Aberg, J.A., et al., *Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the Infectious Diseases Society of America.* Clin Infect Dis, 2014. **58**(1): p. e1-34.
3. Vance, D.E., et al., *Aging with HIV: a cross-sectional study of comorbidity prevalence and clinical characteristics across decades of life.* J Assoc Nurses AIDS Care, 2011. **22**(1): p. 17-25.
4. Mills, E.J., et al., *Adherence to HAART: a systematic review of developed and developing nation patient-reported barriers and facilitators.* PLoS Med, 2006. **3**(11): p. e438.
5. Greene, M., et al., *Management of human immunodeficiency virus infection in advanced age.* Jama, 2013. **309**(13): p. 1397-405.
6. Deeks, S.G., S.R. Lewin, and D.V. Havlir, *The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease.* Lancet, 2013. **382**(9903): p. 1525-33.
7. Vance, D.E. and S.L. Cody, *Predictions of geriatric HIV in 2030.* Lancet Infect Dis, 2015. **15**(7): p. 753-4.
8. World Health Organization, *Primary Health Care-Now more than ever*. 2008, New York: The World Health Report.
9. Smit, M., et al., *Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study.* Lancet Infect Dis, 2015. **15**(7): p. 810-8.
10. Neuhaus, J., et al., *Risk of all-cause mortality associated with nonfatal AIDS and serious non-AIDS events among adults infected with HIV.* AIDS, 2010. **24**(5): p. 697-706.
11. Holtzman, C., et al., *Polypharmacy and risk of antiretroviral drug interactions among the aging HIV-infected population.* J Gen Intern Med, 2013. **28**(10): p. 1302-10.
12. Freiberg, M.S., et al., *HIV infection and the risk of acute myocardial infarction.* JAMA Intern Med, 2013. **173**(8): p. 614-22.
13. Guaraldi, G., et al., *Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population.* Clin Infect Dis, 2011. **53**(11): p. 1120-6.
14. Duval, X., et al., *Living with HIV, antiretroviral treatment experience and tobacco smoking: results from a multisite cross-sectional study.* Antivir Ther, 2008. **13**(3): p. 389-97.
15. Russell, L.B., D.C. Suh, and M.A. Safford, *Time requirements for diabetes self-management: too much for many?* J Fam Pract, 2005. **54**(1): p. 52-6.
16. Tran, V.T., et al., *Taxonomy of the burden of treatment: a multicountry Web-based qualitative study of patients with chronic conditions.* BMC Med, 2015. **13**: p. 115.
17. Donovan, J.L. and D.R. Blake, *Patient non-compliance: deviance or reasoned decision-making?* Soc Sci Med, 1992. **34**(5): p. 507-13.
18. Mo, P.K. and W.W. Mak, *Intentionality of medication non-adherence among individuals living with HIV/AIDS in Hong Kong.* AIDS Care, 2009. **21**(6): p. 785-95.
19. Oyugi, J.H., et al., *Treatment interruptions predict resistance in HIV-positive individuals purchasing fixed-dose combination antiretroviral therapy in Kampala, Uganda.* AIDS, 2007. **21**(8): p. 965-71.
20. El-Sadr, W.M., et al., *CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment.* N Engl J Med, 2006. **355**(22): p. 2283-96.
21. ONUSIDA, *RAPPORT ONUSIDA SUR L'ÉPIDÉMIE MONDIALE DE SIDA 2010*, ed. Bibliothèque de l'OMS. 2010, Geneva: ONUSIDA.
22. Rosen, S. and M.P. Fox, *Retention in HIV care between testing and treatment in sub-Saharan Africa: a systematic review.* PLoS Med, 2011. **8**(7): p. e1001056.
23. Kahneman, D., et al., *A survey method for characterizing daily life experience: the day reconstruction method.* Science, 2004. **306**(5702): p. 1776-80.
24. Krueger, A.B. and A.A. Stone, *Assessment of pain: a community-based diary survey in the USA.* Lancet, 2008. **371**(9623): p. 1519-25.

25. Belli, R.F., *The structure of autobiographical memory and the event history calendar: potential improvements in the quality of retrospective reports in surveys.* Memory, 1998. **6**(4): p. 383-406.
26. Means B, Nigam A, and Zarrow M, *Autobiographical memory for health-related events. National Center for Health Statistics.* Vital Health Stat, 1989. **6**(2).
27. Sidorkiewicz, S., et al., *Development and validation of an instrument to assess treatment adherence for each individual drug taken by a patient.* BMJ Open, 2016. **6**(5): p. e010510.
28. Gandhi, R.T. and S.G. Deeks, *Plasma HIV-1 RNA levels during antiretroviral therapy: how low is low enough?* Clin Infect Dis, 2012. **54**(5): p. 733-5.
29. Textor, J., J. Hardt, and S. Knuppel, *DAGitty: a graphical tool for analyzing causal diagrams.* Epidemiology, 2011. **22**(5): p. 745.
30. Tran, V.T., et al., *Adaptation and validation of the Treatment Burden Questionnaire (TBQ) in English using an internet platform.* BMC Med, 2014. **12**: p. 109.
31. Vrijens, B., et al., *Modelling the association between adherence and viral load in HIV-infected patients.* Stat Med, 2005. **24**(17): p. 2719-31.
32. Bezabhe, W.M., et al., *Adherence to Antiretroviral Therapy and Virologic Failure: A Meta-Analysis.* Medicine (Baltimore), 2016. **95**(15): p. e3361.
33. Buffel du Vaure, C., et al., *Potential workload in applying clinical practice guidelines for patients with chronic conditions and multimorbidity: a systematic analysis.* BMJ Open, 2016. **6**(3): p. e010119.
34. Hirschhorn, L.R., et al., *Cancer and the 'other' noncommunicable chronic diseases in older people living with HIV/AIDS in resource-limited settings: a challenge to success.* Aids, 2012. **26 Suppl 1**: p. S65-75.
35. Barnett, K., et al., *Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study.* Lancet, 2012. **380**(9836): p. 37-43.
36. White, I.R. and J.B. Carlin, *Bias and efficiency of multiple imputation compared with complete-case analysis for missing covariate values.* Stat Med, 2010. **29**(28): p. 2920-31.
37. Bacchetti, P., *Current sample size conventions: flaws, harms, and alternatives.* BMC Med, 2010. **8**: p. 17.
38. Messou, E., et al., *Association between medication possession ratio, virologic failure and drug resistance in HIV-1-infected adults on antiretroviral therapy in Cote d'Ivoire.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2011. **56**(4): p. 356-64.
39. Wynants, L., et al., *A simulation study of sample size demonstrated the importance of the number of events per variable to develop prediction models in clustered data.* J Clin Epidemiol, 2015. **68**(12): p. 1406-14.
40. Ogundimu, E.O., D.G. Altman, and G.S. Collins, *Adequate sample size for developing prediction models is not simply related to events per variable.* J Clin Epidemiol, 2016.
41. Tran, V.T., et al., *Development and description of measurement properties of an instrument to assess Treatment Burden among patients with multiple chronic conditions.* BMC Med, 2012. **10**: p. 68.
42. Guyatt, G.H., C. Bombardier, and P.X. Tugwell, *Measuring disease-specific quality of life in clinical trials.* CMAJ, 1986. **134**(8): p. 889-95.
43. Bohlen, K., et al., *Overwhelmed patients: a videographic analysis of how patients with type 2 diabetes and clinicians articulate and address treatment burden during clinical encounters.* Diabetes Care, 2012. **35**(1): p. 47-9.

11. Annexe

Annexe 1 : Notice d'information

Étude : MOTUHS-BOT Evaluation de la charge de soins et du fardeau du traitement chez les patients vivant avec le VIH à Abidjan, en Côte d'Ivoire

Investigateurs
Dr Viet-Thi TRAN
Centre d'Epidémiologie et Statistique Sorbonne Paris Cité (INSERM U1153), Paris, France
Programme PAC-CI/ CHU de Treichville

Dr Ekouevi Koumavi Didier
Programme PAC-CI/ CHU de Treichville
Inserm U-897 ISPED, Bordeaux, France

Madame, Monsieur,

Nous vous invitons à participer à l'étude MOTUHS-BOT. Ce projet de recherche vise à décrire l'ensemble des activités de soins que font les patients vivant avec le VIH (gestion et renouvellement des traitements, visites chez les médecins, examens, changement d'habitudes de vie etc.).
Cette notice d'information a été élaborée pour que vous puissiez mieux connaître notre étude.

1. Contexte

L'infection à VIH nécessite la consommation d'un traitement antirétroviral pendant toute la vie ainsi qu'un suivi médical. Se soigner peut représenter un investissement important de temps et d'énergie pour les patients.

2. Objectifs de notre étude

Les objectifs de cette recherche sont :

- De décrire la charge de soins (i.e. toutes les activités de soins que doivent faire les patients) et le fardeau du traitement (i.e. l'impact de cette charge de soins sur leur qualité de vie) chez des PVVIH en Côte d'Ivoire
- D'étudier l'association entre charge de soins, fardeau du traitement, observance aux traitements antirétroviraux et contrôle de la maladie.

3. Critères d'inclusion

Nous vous invitons à participer à notre étude parce que vous avez participé à l'étude MOTUHS (ANRS 12335) vous êtes âgés de 18 ans ou plus, que vous prenez un traitement antirétroviral depuis au moins une année.
Les personnes n'ayant pas participé à l'étude MOTUHS (ANRS 12335), vivant avec le VIH sans traitement antirétroviral, ou sous traitement depuis moins d'un an ne sont pas concernées par l'étude.

4. Déroulement de l'étude

L'étude est réalisée à Abidjan en Côte d'Ivoire au niveau de 3 centres cliniques de prise en charge. Cette étude est coordonnée par une équipe constituée de quatre centres de recherche :

le programme PAC-CI en Côte d'Ivoire, l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire, l'Inserm/ISPED de France, la Chaire sur l'adhésion aux traitements de l'Université Laval (Canada)].

5. Devoirs du participant

Vous devez répondre aux questions d'un médecin enquêteur sur les activités de soins que vous avez réalisé au cours des 30 derniers jours (visites chez le médecin, examens, prises de médicaments, etc.) et les difficultés que vous auriez pu avoir pour les intégrer dans votre vie quotidienne. Répondre au questionnaire prend environ 30 minutes.

6. Compensation

Pour le temps pris pour répondre aux questions et pour votre déplacement, une compensation forfaitaire de 1500 FCFA vous sera allouée.

7. Inconvénients et risques

La participation des patients à ce projet de recherche implique votre déplacement vers l'un des centres de recherche. Outre cela, la recherche ne comporte aucun risque particulier. Il n'y aucun examen biologique ou radiologique. Si les questions de l'enquêteur vous gênent, vous êtes libre de ne pas répondre ou d'interrompre l'entretien.

8. Durée du projet et financement

La période de recrutement des participants s'étalera sur 3 mois et le nombre total de participants sera de 700. La durée totale de l'étude sera de 9 mois. Cette étude est financée par une agence française : l'Agence française nationale de la recherche sur le sida et les hépatites virales [ANRS].

9. Droits du participant

9.1. Anonymat et confidentialité des données recueillies

Le questionnaire sera anonyme. Nous utiliserons le numéro patient qui ne comporte pas vos noms et prénoms. Seules les responsables de l'exécution de l'étude ayant signé une clause de confidentialité auront accès à vos informations

9.2. Stockage et destruction

Les documents de recueils de données physiques concernant l'étude seront saisis à PAC-CI sis au CHU de Treichville et stockées dans un de leur local à accès restreint et fermé. Les données informatisées de l'étude seront conservées et supprimées après 25 ans. Cependant, les données physiques seront détruites après 15 ans.

9.3. Participation et retrait

Votre participation à cette étude est entièrement volontaire. Vous devez avoir pris votre temps pour bien lire et comprendre cette notice d'information. Vous êtes libre d'accepter ou de refuser d'y participer. Dans le cas où vous acceptez, vous avez le droit et vous êtes également libre, à tout moment, de mettre fin à votre participation, et, sur simple avis verbal sans donner d'explication. Votre départ n'entraînera aucune forme de pression de la part des chercheurs, ni aucun préjudice, ni aucune perte des avantages liés à votre participation. A votre demande, un rapport final de l'étude vous sera fourni dans un langage qui vous sera accessible.

10. Autorisation du comité national de l'éthique et de la recherche [CNER] en Côte d'Ivoire

Cette étude a été autorisée par le comité national d'éthique de la recherche [CNER] en Côte d'Ivoire le ……

11. Diffusion des résultats

Les résultats de cette étude feront l'objet de publications dans des revues scientifiques. De plus, une copie du rapport final de l'étude pourra vous être fournie si vous le demandez.

12. Avantage indirect

Cette étude permettra de fournir des données qui seront utilisées par le personnel de santé pour améliorer la prise en charge des PVVIH.

13. Conflits d'intérêts

Ce projet ne représente aucun risque de conflits d'intérêts de la part des chercheurs, du promoteur ou de toute autre personne impliquée dans l'étude.

14. Questions sur la recherche

Si vous avez des questions au sujet de cette recherche, vous pouvez communiquer avec la personne suivante : Dr TRAN Viet-Thi / Contact téléphonique : 87 26 23 25 le président du Comité National de l'Éthique de la Recherche : 07340707

Annexe 2. Fiche de consentement

Étude : MOTUHS-BOT Evaluation de la charge de soins et du fardeau du traitement chez les patients vivant avec le VIH à Abidjan, en Côte d'Ivoire

Investigateurs

Dr Viet-Thi TRAN
Centre d'Epidémiologie et Statistique Sorbonne Paris Cité (INSERM U1153), Paris, France
Programme PAC-CI/ CHU de Treichville

Dr Ekouevi Koumavi Didier
Médecin épidémiologiste
Inserm U-897 ISPED-BORDEAUX

Je soussigné[e]…… [Nom, Prénom], certifie

- ☐ avoir lu et compris la notice d'information écrite en français qui m'a été remise ;
- ☐ avoir eu recours à un témoin pour me lire la notice d'information ;
- ☐ avoir été informé sur les inconvénients et les avantages auxquels je pourrais être confronté si j'acceptais de participer à cette étude ;
- ☐ avoir eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais ;
- ☐ avoir eu un délai de réflexion suffisant ;
- ☐ avoir compris que je pourrai à tout moment demander des informations complémentaires sur le projet ;
- ☐ avoir compris que les informations recueillies sur ma personne seront toutes confidentielles pour éviter que mon identité soit dévoilée ;
- ☐ avoir compris que je pourrais être contacté par mon médecin ou l'assistante sociale pour des renseignements supplémentaires;
- ☐ que j'accepte d'être contacté par téléphone ;
- ☐ avoir consenti à la publication des résultats de cette étude.
- ☐ que je peux choisir de me retirer à n'importe quel moment de l'étude ;
- ☐ que j'accepte volontairement de participer à cette étude et donne mon consentement éclairé et libre ;

Signature/Empreinte *Témoin impartial*
Nom et Prénom
Signature

Date :

Formulaire d'engagement

Je certifie :……

- ☐ avoir expliqué dans un langage accessible les termes du présent formulaire de consentement ;
- ☐ avoir répondu, à la satisfaction du participant, à toutes les questions qui m'ont été posées par celui-ci ;
- ☐ avoir explicitement indiqué au participant qu'il demeurait libre, à tout moment, de mettre un terme à sa participation au projet ;
- ☐ avoir informé le participant que je lui remettrais une copie dûment signée du présent formulaire de consentement.
- ☐ L'explication fournie au participant a été faite :
    - exclusivement en français ;
    - par moi-même, dans une autre langue en présence d'un témoin ;
    - avec l'aide d'un traducteur.

Signature
Date :