

ICAP Journal Club est destiné au personnel et aux collaborateurs d'ICAP. Son but est de leur faire part des dernières publications scientifiques en fournissant un résumé succinct et une analyse critique des études importantes et en discutant des implications de la recherche sur le travail clinique.

## Article

Miller WC, Hoffman IF, Hanscom BS, *et al.* **A scalable, integrated intervention to engage people who inject drugs in HIV care and medication-assisted treatment (HPTN 074): a randomised, controlled phase 3 feasibility and efficacy study.** *Lancet.* 2018;392(10149):747–759. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31487-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31487-9)

## Synthèse de l'étude

L'étude HIV Prevention Trials Network 074 (HPTN 074) était un essai contrôlé randomisé multi-sites visant à évaluer la faisabilité et l'efficacité d'une intervention intégrée d'accompagnement dans les systèmes de soins et de conseil psychosocial chez les consommateurs de drogues injectables séropositifs au VIH au Vietnam, en Indonésie et en Ukraine. L'évaluation de l'intervention portait notamment sur son effet sur l'utilisation du traitement antirétroviral (TARV), la suppression de la charge virale, l'utilisation du traitement médicalement assisté (TMA), et la mortalité, ainsi que sur son effet sur l'incidence du VIH et la mortalité chez les partenaires d'injection non infectés des participants.

## Sites de l'étude

- Une organisation non gouvernementale communautaire à Kiev, Ukraine, deux centres de santé de district à Thai Nguyen, Vietnam, et un hôpital à Jakarta, Indonésie.

## Méthodes

- Des unités de réseaux de consommateurs de drogues injectables ont été recrutées pour participer à l'étude, l'unité étant composée d'un consommateur de drogues injectables séropositif au VIH (le participant index) et de jusqu'à cinq partenaires d'injection séronégatifs au VIH.
- Les critères d'inclusion pour tous les participants étaient les suivants : avoir entre 18 et 45 ans (fourchette d'âges étendue entre 18 et 60 ans après 8 mois d'étude), être consommateur actif de drogues injectables, ne pas avoir de projet de déménagement hors de la région pendant l'année à venir et être en mesure de fournir un consentement éclairé par écrit.
- Les critères d'inclusion supplémentaires appliqués aux participants index étaient une infection à VIH confirmée, une charge virale  $\geq 1\ 000$  copies/millilitre, la capacité à identifier, recruter et inscrire dans l'essai au moins un partenaire d'injection séronégatif au VIH éligible, et la volonté de prendre part aux activités de l'intervention. Huit mois après le début de l'étude, un nombre de CD4  $> 50$  cellules/microlitre a été ajouté comme critère, en raison du taux élevé de mortalité enregistré chez les participants.

- Les critères d'inclusion spécifiques aux partenaires d'injection étaient une relation d'injection de drogues confirmée avec le participant index, basée sur les fiches d'identification utilisées lors de la référence ou la description physique correspondante, et l'absence d'infection par le VIH.
- Les critères d'exclusion pour tous les participants incluaient des troubles psychologiques ou des troubles cognitifs empêchant la participation, ou tout autre problème qui rendrait la participation risquée, et toute participation passée ou actuelle à un essai sur un vaccin contre le VIH.
- Pour garantir l'indépendance entre les réseaux d'injection de drogues, les partenaires référés qui étaient diagnostiqués séropositifs au VIH n'ont pas été admis comme participants index et les partenaires ne pouvaient être associés qu'à un seul participant index.
- Les participants index ont reçu une compensation financière pour l'inclusion réussie de leur(s) partenaire(s), et tous les participants ont reçu un dédommagement pour le temps consacré à l'essai et leur participation.
- Les participants index ont été randomisés (selon un rapport 3:1) en deux groupes, le premier recevant les soins standards et le second bénéficiant de l'intervention.
- Les participants index du groupe de soins standards ont bénéficié d'un ensemble standardisé de mesures de réduction des risques, incluant le dépistage du VIH, l'orientation vers les centres de soins du VIH existants pour recevoir un TARV conformément aux recommandations nationales, ainsi que le diagnostic et la prise en charge des infections sexuellement transmissibles, des virus de l'hépatite B et C et de la tuberculose, l'orientation vers des programmes de TMA et de distribution de seringues, et de services de conseil de réduction des risques, incluant l'accès à des préservatifs.
- Les participants index du groupe d'intervention ont bénéficié de l'ensemble standardisé de mesures de réduction des risques et en plus :
  - d'un service d'accompagnement dans les systèmes de soins destiné à faciliter l'engagement, la rétention et l'observance des soins du VIH et du TMA et à négocier la logistique et les coûts des tests de laboratoire et de transport. Les accompagnateurs en santé se sont entretenus avec les participants index à deux reprises, en face-à-face ou par téléphone, et des entretiens supplémentaires ont eu lieu en face-à-face, par téléphone ou par SMS, selon les besoins des participants ;
  - d'un conseil psychosocial incluant des entretiens de motivation, la résolution des problèmes, le développement de compétences et la fixation d'objectifs afin de faciliter la mise en route du TAR et du TMA et de soutenir l'observance des médicaments. Les participants index ont bénéficié d'au moins deux séances de conseil psychosocial et de deux séances de stimulation supplémentaires offertes un et trois mois après l'inclusion, et au besoin par la suite. Les participants index ont également été encouragés à venir accompagnés d'une personne de soutien (membre de la famille, partenaire sexuel, ami, par exemple) à leurs séances de conseil et d'accompagnement ;
  - de l'initiation du TARV indépendamment du nombre de CD4.
- Les partenaires d'injection de drogues dans les deux groupes ont bénéficié d'un ensemble standardisé de mesures de réduction des risques incluant une orientation vers un TMA, conformément aux recommandations nationales.

- Les participants index ont été suivis pendant 12 à 24 mois, et les partenaires d'injection ont été suivis jusqu'à l'abandon prématuré, à la sortie de l'étude ou au décès de leur participant index.
- Les participants index et leurs partenaires d'injection ont passé un entretien lors de la sélection, de l'inclusion, un mois après l'inclusion, puis tous les trimestres et à la sortie de l'étude.
- Les participants index et les partenaires d'injection ont fourni des échantillons de sang à chaque visite de l'étude, une numération des CD4 et un test de la charge virale étant effectués lors de la sélection, puis à 6, 12, 18 et 24 mois.
- L'objectif principal de l'étude était de déterminer la faisabilité d'un futur essai contrôlé randomisé en estimant l'incidence du VIH chez les partenaires d'injection des participants index, en évaluant l'inclusion et la rétention dans les soins des consommateurs de drogues injectables séropositifs au VIH et de leurs partenaires d'injection séronégatifs au VIH, et en évaluant la faisabilité de l'intervention, les obstacles et le recours à cette dernière à 26 et 52 semaines.
- Les objectifs secondaires visaient à évaluer l'effet de l'intervention, comparativement aux soins de référence, sur l'initiation du TARV et sur la mise en route du TMA auto-rapportées, sur la suppression de la charge virale chez les participants index et sur l'incidence du VIH chez les partenaires d'injection.
- Bien qu'elle ne figure pas parmi les critères de jugement prédéfinis, la mortalité a également été comparée entre les groupes de l'étude chez les participants index et chez leurs partenaires d'injection.
- La méthode de population en intention de traiter modifiée a été utilisée pour toutes les analyses, définie comme tous les participants index randomisés remplissant les critères d'éligibilité et dont un partenaire d'injection éligible a été inclus dans l'étude.

#### Population d'étude et suivi

- Entre février 2015 et juin 2016, 3 343 participants index potentiels ont été sélectionnés, dont 502 participants index éligibles ont été inclus dans les analyses, répartis comme suit : 126 dans le groupe d'intervention et 376 dans le groupe de soins standards.
- Parmi les participants index inclus, 39 % vivaient au Vietnam, 37 % en Ukraine et 24 % en Indonésie.
- Au total, 1 171 partenaires d'injection ont été adressés par les participants index, dont 806 étaient éligibles pour inclusion et ont été enrôlés.
- Les caractéristiques cliniques et démographiques lors de l'inclusion étaient similaires dans le groupe d'intervention et le groupe de soins standards.
  - Chez les participants index, l'âge médian était de 35 ans (intervalle interquartile [IQ] 31–38), 85 % étaient des hommes, 80 % n'avaient jamais été sous TARV et 22 % ont indiqué utiliser actuellement un TMA. A l'inclusion, la charge virale médiane était de 4,6 log<sub>10</sub> copies/millilitre (IQ : 4,0–5,0), et le nombre médian de CD4 était de 293 cellules/microlitre (IQ : 166–463).
  - Chez les partenaires d'injection, l'âge médian était de 33 ans (IQ ; 29–39), 89% étaient des hommes, et 19% ont indiqué suivre actuellement un TMA.
- La durée médiane du suivi était de 1,3 ans (IQ : 1,0–1,7) chez les participants index survivants et de 1,2 ans (IQ : 0,9–1,5) chez les partenaires d'injection survivants.

### Faisabilité de l'intervention

- 98 % des participants index du groupe d'intervention ont effectué leur entretien initial avec un accompagnateur en santé dans un délai médian de sept jours (IQ : 2–14) après l'inclusion, et 84 % de ces entretiens ont duré  $\leq 30$  minutes.
- Le nombre médian d'entretiens avec l'accompagnateur en santé dans les huit semaines suivant l'inclusion était de trois (IQ : 2–5) et, sur les 1 605 entretiens effectués au total, 41 % l'ont été en face-à-face et 56 % ont été réalisés par téléphone.
- 99 % des participants index du groupe d'intervention ont effectué leur première séance de conseil psychosocial dans un délai médian de quatre jours (IQ : 2–8) après l'inclusion, et 58 % de ces premières séances ont duré entre 31 et 60 minutes.
- Dans les quatre semaines qui ont suivi l'inclusion, 69 % de ces participants avaient eu au moins deux séances de conseil et, ils étaient 83 % à avoir eu au moins deux séances de conseil à 60 jours.
- Au total, 870 séances de conseil psychosocial ont été fournies, correspondant à une médiane de sept séances par participant index (IQ : 5-8), et 78 % des participants étaient accompagnés d'une personne de soutien à au moins une séance.

### Résultats chez les participants index

- À la 26e semaine, 73 % (82/112) des participants index survivants dans le groupe d'intervention ont rapporté suivre un TARV, contre 36 % (121/336) dans le groupe recevant les soins standards (ratio de probabilités [RP] : 1,9, intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] 1,6–2,3), et à la 52e semaine, 72 % (80/111) des participants survivants dans le groupe d'intervention ont rapporté suivre un TARV contre 43 % (140/329) dans le groupe recevant les soins standards (RP : 1,7 ; IC95 % : 1,4–1,9).
- Les participants du groupe d'intervention ont indiqué avoir commencé un TARV plus tôt que ceux du groupe de soins standards (hazard ratio [HR] : 3,6 ; IC95 % : 2,7–4,7).
- La suppression de la charge virale ( $< 40$  copies par millilitre) était atteinte chez 36 % (40/112) des participants index survivants dans le groupe d'intervention à la 26e semaine, contre 16 % (55/336) dans le groupe de soins standards (RP : 2,2 ; IC95 % : 1,6–3,0). À la 52e semaine, la suppression de la charge virale était atteinte chez 41 % (45/111) des participants dans le groupe d'intervention, contre 24 % (80/328) dans le groupe de soins standards (RP : 1,7 ; IC95 % : 1,3–2,2).
- Les participants du groupe d'intervention ont atteint une suppression de la charge virale plus rapidement que ceux du groupe de soins standards (HR : 1,8 ; IC95 % : 1,3–2,4).
- À la 26e semaine, 38 % (42/111) des participants index survivants dans le groupe d'intervention ont rapporté suivre un TMA, contre 24 % (80/336) dans le groupe de soins standards (RP : 1,7 ; IC95 % : 1,2–2,2), et des résultats similaires ont été observés à 52 semaines (RP : 1,7 ; IC95 % : 1,3–2,2).
- Sur l'ensemble de la période de l'étude, les participants index du groupe d'intervention ont indiqué avoir commencé un TMA plus tôt que ceux du groupe de soins standards (HR : 2,4 ; IC95 % : 1,6–3,7).
- Globalement, 13 % des participants index sont décédés pendant le suivi. Parmi ces décès, 26 % ont été considérés comme liés au VIH, 24 % étaient de cause inconnue avec un nombre de CD4  $< 200$  cellules/microlitre, et 18 % étaient de cause inconnue avec un nombre de CD4  $\geq 200$  cellules/microlitre.

- La mortalité était plus faible dans le groupe d'intervention (5,6 décès pour 100 personne-années [pa] ; IC95 % : 2,6–10,6) que dans le groupe de soins standards (12,1 décès pour 100 pa ; IC95 % : 9,1–15,6 ; HR : 0,47, IC95 % : 0,22–0,90).

#### Résultats chez les partenaires d'injection

- Aucun partenaire d'injection dans le groupe d'intervention n'a contracté d'infection par le VIH, tandis que 7 partenaires ont contracté le VIH dans le groupe de soins standards, soit une différence d'incidence entre les groupes de -1,0 cas pour 100 personne-années (IC95 % : de -2,1 à 1,1).
- Les partenaires d'injection dans le groupe d'intervention ont rapporté l'utilisation d'un TMA légèrement plus souvent que les partenaires dans le groupe de soins standards (à 52 semaines, RP : 1,3 ; IC95 % : 0,96–1,7). De plus, les partenaires dans le groupe d'intervention ont commencé leur TMA dans un délai légèrement plus court que les partenaires dans le groupe de soins standards (HR : 1,3 ; IC95 % : 0,87–2,0). Cependant, aucune de ces deux comparaisons n'était statistiquement significative.
- La mortalité chez les partenaires d'injection était inférieure dans le groupe d'intervention que dans le groupe de soins standards (0,46 contre 2,6 décès pour 100 pa ; HR : 0,17 ; IC95 % : 0,01–0,84).

### Analyse critique

Cet essai contrôlé randomisé multisites a montré qu'une intervention comportant un accompagnement dans les systèmes de soins et un conseil psychosocial pour les consommateurs de drogues injectables séropositifs au VIH était faisable et qu'elle conduisait à améliorer l'utilisation du TARV, l'utilisation du TMA et la suppression de la charge virale, ainsi qu'à une réduction de la mortalité globale. En outre, cette étude a mis en évidence l'absence de nouvelle infection par le VIH et une réduction de la mortalité chez les partenaires d'injection séronégatifs au VIH des consommateurs de drogue injectables ayant bénéficié de l'intervention.

Les points suivants devraient être pris en considération lors de l'interprétation des résultats de cette étude :

- Cette étude a été conçue comme une étude pilote visant à estimer l'incidence du VIH chez les partenaires d'injection séronégatifs au VIH et à évaluer la faisabilité d'un essai contrôlé randomisé à plus grande échelle. Elle n'avait pas la puissance suffisante pour détecter une différence en ce qui concerne l'incidence du VIH par groupe d'étude et, dans la mesure où l'incidence globale du VIH était inférieure à celle attendue, il a été jugé infaisable de mener une étude à plus grande échelle.
- Les consommateurs de drogues injectables ont été exclus de cette étude s'ils présentaient une détresse psychologique ou des troubles cognitifs, ce qui pourrait limiter la possibilité de généraliser ces résultats aux consommateurs de drogues injectables pour lesquels les interventions psychologiques pourraient s'avérer les plus profitables.
- Les mesures de l'utilisation du TARV et du TMA étaient auto-déclarées et par conséquent exposées à des biais. Toutefois, les résultats liés à la suppression de la charge virale et à la mortalité constituaient des mesures objectives et indiquent la validité de l'effet de l'intervention sur ces mesures auto-déclarées.

- Les partenaires index ont été informés du fait que leur statut VIH serait communiqué à leurs partenaires d'injection séronégatifs au VIH, ce qui peut les avoir conduits à choisir des participants à qui ils acceptaient de divulguer leur statut VIH. Le fait de connaître un partenaire d'injection séropositif au VIH pourrait avoir induit des comportements de réduction des risques qui pourraient expliquer partiellement l'incidence du VIH plus faible qu'escomptée chez les partenaires d'injection.
- Les participants ont été dédommagés pour le transport et le temps consacré à l'étude et les participants index ont reçu une compensation pour le recrutement de leurs partenaires d'injection, ce qui pourrait également limiter la possibilité de généraliser ces résultats.
- Bien qu'ils aient été pensés comme deux rôles différents, tous les sites ont choisi de confier à la même personne les rôles d'accompagnateur en santé et de conseiller psychosocial.
- Les effets de cette intervention ont été les plus notables en Ukraine et au Vietnam, l'effet observé ayant été très faible en Indonésie. Les raisons de ces différences restent méconnues, mais une plus grande proportion des participants index indonésiens ont signalé avoir déjà utilisé ou suivre un TARV lors de l'inclusion et ont été sous TARV depuis plus longtemps que les participants en Ukraine ou au Vietnam ; ce qui suggère que l'intervention pourrait s'avérer plus efficace chez les consommateurs de drogues injectables n'ayant jamais pris de TARV auparavant.
- Si les effets relatifs de l'intervention ont été bons sur 52 semaines, l'utilisation du TARV, celle du TMA et la suppression de la charge virale restaient sous-optimales dans le groupe d'intervention, ce qui suggère la nécessité de mesures supplémentaires pour améliorer les résultats globaux chez les consommateurs de drogues injectables.
- L'initiation du TARV indépendamment du nombre de CD4 était une composante de l'intervention, tandis que dans le groupe de soins standards, elle reposait sur les recommandations nationales. Avant décembre 2015, l'éligibilité au TARV en Ukraine était limitée aux personnes dont le nombre de CD4 était  $\leq 350$  copies/microlitre ; après cette date, les consommateurs de drogues injectables des trois sites étaient éligibles au TARV indépendamment du nombre de CD4, en raison de leur risque plus élevé d'exposition au VIH.

## Implications

Cet essai contrôlé randomisé multisites mené au Vietnam, en Ukraine et en Indonésie a montré qu'une intervention intégrant l'accompagnement dans les systèmes de soins et le conseil psychosocial peut améliorer de façon significative les issues liées au VIH, augmenter l'utilisation du TMA, et faire reculer la mortalité chez les consommateurs de drogues injectables séropositifs au VIH. En outre, l'étude a mis en évidence une réduction de la mortalité et n'a observé aucun nouveau cas d'infection par le VIH chez les partenaires séronégatifs au VIH des consommateurs de drogues injectables index bénéficiant de l'intervention. L'intervention décrite dans cette étude est relativement flexible et peu onéreuse, elle peut être facilement mise en œuvre à plus grande échelle et adaptée à différents contextes dans lesquels des services de soins du VIH et de TMA sont disponibles pour les consommateurs de drogues injectables. L'approche de réseau social utilisée pour mobiliser les consommateurs de drogues injectables et leurs partenaires d'injection séronégatifs au VIH pourrait également constituer un moyen de réduire la transmission du VIH dans cette population clé présentant un risque plus élevé d'exposition au virus.

*Le résumé de cet article a été rédigé par Cassia Wells. N'hésitez pas à donner votre avis sur cet article ou à suggérer un nouvel article pour le Journal Club en lui envoyant un courriel à l'adresse suivante : [cam2208@columbia.edu](mailto:cam2208@columbia.edu).*