Réunions de concertation pluridisciplinaire sur le VIH en Haute-Normandie : bilan 2012-2018

Ayaovi Louis Kodjo

▶ **To cite this version:**

Ayaovi Louis Kodjo. Réunions de concertation pluridisciplinaire sur le VIH en Haute-Normandie : bilan 2012-2018. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02451940

HAL Id: dumas-02451940

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02451940

Submitted on 23 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE

UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2019 N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 22 octobre 2019

par

KODJO A. Louis

Né le 25/08/1994 à Agoè-Nyivé (Togo)

Réunions de concertation pluridisciplinaire sur le VIH en Haute-Normandie : bilan 2012-2018

Président du jury : M.*GARGALA Gilles, Maître de conférences*

Membres du jury : *Mme SKIBA Malika, Maître de conférences*

Mme ALESSANDRI-GRADT Elodie, Praticien hospitalier

M. LEPORRIER Jérémie, Praticien hospitalier

M. RIFFLET Marc-Anthony, Docteur en pharmacie

Remerciements

A **M. LEPORRIER Jérémie**, praticien hospitalier au service des maladies infectieuses du CHU de Rouen, pour avoir accepté de diriger cette thèse. Je vous remercie pour votre sympathie, les réponses apportées à mes questions, votre disponibilité malgré une charge de travail considérable et les encouragements tout au long de la rédaction de ce mémoire. Soyez assuré de ma profonde gratitude.

A **M. GARGALA Gilles**, maître de conférences à la faculté de pharmacie de l'université de Rouen et praticien hospitalier au service de parasitologie du CHU de Rouen. Vous vous êtes rendu tout de suite disponible pour co-diriger ce travail et avez contribué à la composition du jury. Soyez assuré de ma reconnaissance.

A **M. MOUREZ Thomas**, ancien pharmacien biologiste au CHU de Rouen, pour m'avoir orienté vers mon directeur de thèse. Vous m'avez mis dans le bain de mon sujet à travers les nombreux rapports Morlat que vous m'avez gracieusement remis. Même si vous êtes désormais loin de la France, je n'oublie pas votre précieuse contribution à l'initiation de ce travail.

A **Mme ALESSANDRI-GRADT**, praticien hospitalier au CHU de Rouen, pour avoir accepté de participer à ce jury. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance.

A **Mme SKIBA Malika**, maître de conférences et professeur de pharmacie galénique à la faculté de pharmacie. Vous avez accepté de participer à ce jury malgré ma sollicitation tardive. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance.

A **M. RIFFLET Marc-Anthony**, docteur en pharmacie et titulaire à la pharmacie de la Grand mare, pour avoir accepté de participer à ce jury ainsi que pour m'avoir formé durant mon stage de fin d'études. Soyez assuré de ma gratitude.

A **Mme UNAL Guillemette**, chef de projet au COREVIH, pour votre précieuse aide tout au long de l'élaboration de ce document. Vos remarques sur la forme et le fond de mon travail m'ont grandement aidé. Soyez assurée de ma reconnaissance.

A **Mme PLUMECOCQ Sophie** et **M. THERON David**, pour avoir abattu le travail fastidieux qui a consisté à recueillir les données nécessaires à la réalisation de ce travail. Soyez assurés de ma respectueuse considération.

A **Mme ALLAIS Séverine**, de la bibliothèque, pour avoir toujours trouvé une solution à chacun de mes problèmes concernant la bibliographie et la mise en page du mémoire. Soyez assurée de ma reconnaissance.

A mes **Parents**. Vous êtes à l'origine même de cet aboutissement. Votre soutien indéfectible durant ces longues années d'études m'a permis de ne jamais perdre de vue mon objectif. Quelques mots ne suffiraient pas à manifester ma profonde gratitude envers vous. « Akpé kaka » !!!

A mes **Tontons** « sûrs » de Rouen (Norbert, Armand, Joel, Jean-luc et Jean-claude) ainsi que leurs épouses. Vous avez été ma famille ici durant 7 ans. C'était chouette !

Enfin, à **Irma**, pour avoir régulièrement pris des nouvelles de l'état d'avancement du mémoire et m'avoir toujours soutenu dans mes études depuis la 3ème année. Tu as été pour moi une source de motivation supplémentaire. Merci pour tout !

« L'université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

I - **MEDECINE**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle **APTER**	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc **BASTE**	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal **BENHAMOU**	HCN	Médecine interne
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mme Sophie **CANDON**	HCN	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE**	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas **CORNU**	HCN	Urologie
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mr Stéphane **DERREY**	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric **DI FIORE**	CHB	Cancérologie

Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CHB	Radiothérapie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER** *(surnombre)*	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Dominique **GUERROT**	HCN	Néphrologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude **HOUDAYER**	HCN	Génétique
Mr Fabrice **JARDIN**	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato – Vénéréologie
Mme Bouchra **LAMIA**	Havre	Pneumologie
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HCN	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand **MACE**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
M. Benoit **MISSET** *(détachement)*	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe **PEILLON**	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan **PREVOST**	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace **ROMAN** *(disponibilité)*	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian **SCHWARZ**	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Hervé **TILLY** *(surnombre)*	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles **TOURNEL**	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier **TROST**	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure **WELTER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate **ACHAMRAH**	HCN	Nutrition
Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel **BESNIER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent **MARGUET**	HCN	Histologie
Mme Chloé **MELCHIOR**	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas **MOUREZ** *(détachement)*	HCN	Virologie
Mr Gaël **NICOLAS**	UFR	Génétique
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN**	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr David **WALLON**	HCN	Neurologie
Mr Julien **WILS**	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication
Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL**	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy **BELLIEN** (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **EL OMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Thomas **CATANHEIRO**	Chimie Organique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER (LE CLEZIO)**	Statistiques
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE- BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL **GHARBI-HAMZA**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique

Mr Hervé **HUE**	Biophysique et mathématiques
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Marine **MALLETER**	Toxicologie
M. Jérémie **MARTINET** (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT**	Chimie analytique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mme Caroline **BERTOUX**	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice **MOISAN**	Virologie
M. Henri **GONDÉ**	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel **MOUHAJIR**	Parasitologie
M. Maxime **GRAND**	Bactériologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **EL OMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG)	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG)	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mme Laëtitia **BOURDON**	UFR	Médecine Générale
Mr Emmanuel **HAZARD**	UFR	Médecine Générale
Mme Lucile **PELLERIN**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN** (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain **FRAINEAU** (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel **LETELLIER** (med)	Physiologie
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine **RONDANINO** (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var **TAN**	Immunologie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle	*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*
CB - Centre Henri Becquerel	*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*
CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation	*SJ – Saint Julien Rouen*

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION 1
PARTIE 1 : GENERALITES SUR L'INFECTION PAR LE VIH ET SON TRAITEMENT 4
I. REGLES GENERALES DE PRESCRIPTION DES ANTIRETROVIRAUX 5
1.1 Initiation d'un premier traitement antirétroviral 7
1.1.1 La personne asymptomatique 7
1.1.2 La personne très immunodéprimée 9
1.1.3 La Personne atteinte d'un cancer 10
II. QUELQUES SITUATIONS PARTICULIERES 18
2.1 La femme 18
2.2 Primo-infection 19
2.3 Diagnostic et traitement 20
2.4 La Personne à risque hépatique 20
III. MOTIFS DE READAPTATION 21
3.1 Echec virologique 22
3.2 Non adhésion au traitement 26
3.3 Toxicité des antirétroviraux 30
3.4 La grossesse 31
PARTIE 2 : GENERALITES SUR LES RCP 34
I. HISTOIRE DE LA MISE EN PLACE DE LA RCP 35
1.1 Définition 35
1.2 Origine de la RCP 35
1.3 Organisation d'une RCP 37
1.4 Avantages et inconvénients 40
II. CAS DE LA RCP VIH HAUTE-NORMANDIE 41
PARTIE 3 : RESULTATS 42
I. PRESENTATION DES RESULTATS 43
1.1 Epidémiologie : description des patients 43
1.2 Epidémiologie : description des 460 dossiers présentés en RCP 44
1.2.1 Répartition des dossiers par tranche d'âge 44
1.2.2 Répartition des RCP par année 45

1.2.3 Répartition des dossiers par profil de co-infection 46
1.3 Les motifs de recours aux RCP 47
II. Les décisions prises en RCP 52
2.1 Les décisions de RCP par année : cas particuliers de la simplification par STR et du switch par INI 60
2.1.1 Simplification par STR par année 60
2.1.2 Switch par INI par année 61
2.2 Application de la décision 62
2.3 Explication des données manquantes de l'application de la décision RCP 63
2.4 Situation actuelle des patients présentés en RCP 64
PARTIE 4 : DISCUSSION DES RESULTATS 66
I. EPIDEMIOLOGIE 67
1.1 Les motifs des RCP 68
1.2 Les décisions des RCP 71
1.2.1 La décision de poursuite du traitement antirétroviral 71
1.2.2 La décision de switch thérapeutique 73
1.2.2.1 La décision de switch hors INI 74
1.2.2.2 La décision de switch pour INI 75
1.2.3 La décision d'allègement ou simplification thérapeutique 77
1.2.4 La décision de simplification hors STR et bithérapie 77
1.2.5 La décision de simplification par le Single Tablet Regimen (STR) 78
1.2.6 La décision de simplification par une bithérapie 80
1.2.7 La décision d'initiation d'un traitement antirétroviral 81
1.2.8 La décision de reprise d'un traitement antirétroviral 82
II. APPLICATION OU NON DE LA DECISION PRISE EN RCP ET SITUATION ACTUELLE DES PATIENTS 83
2.1 Application ou non de la décision prise en RCP 83
2.2 Situation actuelle des patients présentés en RCP 85
CONCLUSION 87
BIBLIOGRAPHIE 89

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Bilan paraclinique initial d'un adulte infecté par le VIH d'après Blanc et al., 2017 ..... **14**

Tableau 2 : Options recommandées pour l'initiation d'un premier traitement antirétroviral d'après Blanc et al., 2017 ..... **16**

Tableau 3 : Caractéristiques des patients dont les dossiers ont été présentés au moins un fois en RCP de 2012 à 2018 ..... **43**

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1 : Répartition par tranche d'âge en pourcentage.....45

Graphique 2 : Répartition des RCP par année de 2012 à 2018 46

Graphique 3 : Répartition des dossiers RCP par profil 46

Graphique 4 : Motifs de recours aux RCP.....47

Graphique 5 : Décisions issues des RCP.....52

Graphique 6 : Décisions de la RCP lorsque le motif est l'optimisation du traitement antirétroviral 53

Graphique 7 : Décisions de la RCP lorsque le motif est une simplification thérapeutique 54

Graphique 8 : Décisions de la RCP lorsque le motif est une grossesse 55

Graphique 9 : Décisions de la RCP lorsque le motif concerne les effets indésirables....56

Graphique 10 : Décisions de la RCP lorsque le motif est un échec virologique 57

Graphique 11 : Décisions de la RCP lorsque le motif est une dysobservance 58

Graphique 12 : Décisions de la RCP lorsque le motif est une interaction médicamenteuse 59

Graphique 13 : Choix de STR par année 60

Graphique 14 : Switch par INI par année 61

Graphique 15 : Application ou non de la décision de la RCP 62

Graphique 16 : Motifs des RCP dont la décision n'a pas été appliquée 62

Graphique 17 : Répartition des données manquantes.....63

Graphique 18 : Situation actuelle des patients présentés en RCP.....64

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique

anRs : agence nationale de recherche sur le vih et les hépatites

ARV : antirétroviral

ATCD : antécédent

CI : contre-indiqué

CMV : cytomégalovirus

CV : charge virale

ECG : électrocardiogramme

EI : effet indésirable

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche

HAS : Haute Autorité de Santé

INI : inhibiteur nucléotidique de l'intégrase

INNI : inhibiteur non nucléotidique de l'intégrase

IO : infection opportuniste

IP : inhibiteur de protéase

IST : infection sexuellement transmissible

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Polymerase Chain Reaction

PVVIH : personne vivant avec le VIH

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

SA : semaine d'aménorrhée

SIDA : syndrome de l'immunodéficience acquise

STR : Single Tablet Regimen

TAR ou TARV : traitement antirétroviral

TME : transmission mère-enfant

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VHB : virus de l'hépatite B

VHC : virus de l'hépatite C

INTRODUCTION

De nos jours l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est devenue une maladie compatible avec la vie en raison de l'efficacité des traitements antirétroviraux. Cela signifie que les personnes séropositives peuvent désormais espérer vivre quasiment aussi longtemps qu'une personne non infectée par le VIH. De façon classique le traitement consiste en une association de trois molécules contre le VIH soit une trithérapie antirétrovirale. Depuis une décennie, on tente de simplifier le traitement du VIH dans les essais cliniques dans l'espoir de remplacer l'approche standard reposant sur une combinaison de trois médicaments actifs par un traitement d'entretien utilisant deux médicaments, voire un seul. L'idée est la suivante : après avoir utilisé le nombre standard de médicaments pour commencer le traitement et supprimer la charge virale à moins de 50 copies/ml, on peut réduire le nombre de médicaments tout en maintenant la suppression virale. (Hosein S, 2018). C'est dans ce cadre qu'intervient la bithérapie antirétrovirale. Elle associe deux molécules antirétrovirales appartenant à des classes différentes.

Dans le but toujours de simplifier le traitement anti VIH, des études ont été réalisées concernant la mise en place d'une monothérapie. Sur un autre aspect, la prolongation de l'espérance de vie des sujets séropositifs pour le VIH expose ces derniers d'une part à la toxicité des antirétroviraux, d'autre part aux interactions avec d'éventuels autres traitements visant la prise en charge d'autres affections éventuelles. L'amélioration de l'espérance de vie permet également aux femmes d'aborder la question de la conception, ce qui emmène les prescripteurs à discuter le choix des molécules en se basant sur les recommandations concernant la femme en âge de procréer et la femme enceinte. Chacune de ces thématiques ainsi que bien d'autres sont discutées,

lorsque cela est jugé nécessaire par les professionnels de santé, lors de ce que l'on appelle les réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP).

Lors de ces RCP, les dossiers des patients chez lesquels est décelé au moins un évènement susceptible d'empêcher d'atteindre l'objectif du traitement, sont présentés et discutés les uns après les autres par les professionnels de santé de différentes spécialités. Le but est d'apporter une solution collégiale et efficace au problème décelé. La décision collective prise sera ensuite communiquée au patient concerné lors d'une consultation avec son médecin. Ce dispositif permet dans le cas de l'infection par le VIH, d'anticiper les échecs thérapeutiques et d'assurer une meilleure qualité de vie aux patients séropositifs pour le VIH. Au début les RCP ne concernaient que la cancérologie car les personnes atteintes de cancer ont besoin de l'intervention de différents spécialistes (cancérologue, spécialiste d'organe, chirurgien, radiologue, anatomopathologiste, radiothérapeute, médecin traitant) en raison des soins lourds et variés dont ils bénéficient.

L'infection par le VIH est devenue une maladie chronique dans les pays où l'accès aux traitements est garanti. Il convient donc de faire cohabiter son traitement les éventuelles co-médications du sujet vivant avec le VIH. Cela se fait en veillant à ce que le traitement antirétroviral reste efficace. De plus, les comportements propres au patient et son rapport vis-à-vis de son traitement antirétroviral peuvent exposer ce dernier à un risque d'inefficacité. Face à ces constatations et dans le cadre de l'éradication de l'infection VIH, les RCP ont été élargies à la prise en charge des personnes séropositives VIH. Ainsi, depuis 2012, en Haute-Normandie les professionnels de santé se regroupent deux fois par mois pour discuter des dossiers de patients entrants dans le cadre de la RCP VIH régionale.

Cette thèse a pour but de dresser un bilan de ces sept premières années de RCP VIH en Haute-Normandie. Elle sera organisée en trois parties. Dans

la première, il s'agira de présenter les modalités générales de prise en charge médicale de l'infection VIH. La deuxième partie sera consacrée aux origines de la RCP. Enfin la dernière partie dressera le bilan statistique des sept premières années de RCP VIH dans la région Haute-Normandie.

PARTIE 1

GENERALITES SUR L'INFECTION PAR LE VIH ET SON TRAITEMENT

I. REGLES GENERALES DE PRESCRIPTION DES ANTIRETROVIRAUX

Pour commencer, nous tenons à clarifier ceci : contrairement à un abus de langage fréquemment rencontré, le terme « séropositif » ne s'applique pas exclusivement à l'infection par le VIH. Cependant, nous informons qu'à chaque fois qu'il sera utilisé dans ce document, il fera référence uniquement à l'infection par le VIH.

Découverte il y a plus de trente années, l'infection par le VIH reste à ce jour une pandémie et continue de faire des victimes dans le monde. Toutefois, avec l'avènement des traitements antirétroviraux l'infection par le VIH est passée du statut de maladie mortelle à celui de maladie chronique. Ceci est notamment le cas dans les pays industrialisés où l'accès aux antirétroviraux est assuré. En effet, il existe une inégalité de l'accès aux traitements antirétroviraux en fonction de la situation géographique. Parallèlement, il y a une inégalité de l'accès à la sensibilisation en ce qui concerne les mesures préventives à adopter vis-à-vis de l'infection par le VIH. On retrouve ces inégalités d'accès aux traitements et à la sensibilisation en comparant par exemple l'Europe et l'Afrique. En effet, le continent africain est celui qui compte le plus de séropositifs pour le VIH. (OMS, 2018). En 2017, ce continent comptait 25,7 millions de personnes vivant avec le VIH. (OMS, 2018). L'Afrique concentre également plus des deux-tiers des nouvelles infections par ce virus survenant dans le monde. (OMS, 2018). A présent, évoquons quelques chiffres concernant l'impact du VIH /SIDA dans le monde.

En 2017, on comptait 36,9 millions de personnes vivant avec le VIH et 1,8 millions de nouvelles découvertes de séropositivité. Sur la même période , il y a eu 940000 décès liés à des maladies du stade SIDA, qu'on appelle des maladies opportunistes. (ONUSIDA, 2016). Environ 40 % des nouvelles

infections par le VIH dans le monde en 2017 concernaient des populations clés (travailleuses du sexe, toxicomanes injecteurs, hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes, transgenres) et leurs partenaires sexuels. (ONUSIDA, 2016). 21,7 millions de personnes séropositives étaient sous traitement antirétroviral sur l'ensemble de l'année 2017. 75 % des PVVIH dans le monde connaissaient leur statut sérologique à la fin de 2017. Toujours pour le compte de l'année 2017, Environ 58 % des nouvelles infections à VIH étaient découvertes chez les femmes adultes âgés de plus de 15 ans, et chaque semaine, 6600 jeunes femmes âgées de 15 à 24 ans ont été contaminées par le VIH. (ONUSIDA, 2016).

En France, la population la plus touchée par le VIH est celle des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH). Elle représente 44 % des découvertes de séropositivité. Environ 2600 HSH ont découvert leur séropositivité en 2016. (ONUSIDA, 2016). Les hétérosexuel-le-s né-e-s à l'étranger représentent 39 % des découvertes de séropositivité alors que les hétérosexuel-le-s né-e-s en France, 15 %. La région Ile-de-France reste la région la plus concernée par la découverte de sérologies positives en métropole. En outre mer, c'est la Guyane qui est la région la plus touchée. (OMS, 2016).

De nos jours en France, la disponibilité des traitements antirétroviraux et la mise en place d'un suivi étroit du statut immunovirologique par l'équipe médicale assurent aux personnes séropositives pour le VIH une meilleure qualité de vie avec une espérance de vie quasiment équivalente à la population générale. Grâce aux antirétroviraux, le VIH peut aujourd'hui être contrôlé avec efficacité. Ainsi, un malade séropositif pour le VIH qui bénéficie d'un suivi immunovirologique régulier, prend un traitement adapté à son état et présente une bonne observance, a la même espérance de vie que la population générale. Il est important pour le malade et le corps médical de connaitre les

objectifs du traitement antirétroviral. Pour le patient, l'objectif principal du traitement antirétroviral (TAR) est d'empêcher l'évolution vers le stade SIDA ou le décès en maintenant ou en restaurant un nombre de CD4 > 500/mm^3 ainsi qu'une charge virale plasmatique (CV)<50 copies/ml. (Blanc et al., 2018).

1.1 Initiation d'un premier traitement antirétroviral

1.1.1 La personne asymptomatique

L'initiation d'un TAR chez une personne asymptomatique prend en considération les bénéfices apportés par le contrôle de la réplication virale sur la morbi-mortalité liée à l'infection par le VIH et sur la réduction considérable du risque de transmission du virus.

Il a été clairement établi un bénéfice en terme de mortalité et/ou de progression vers le stade sida lorsqu'un TAR est initié à un nombre de lymphocytes TCD4 compris entre 350 et 500/mm^3 comparé à un nombre de lymphocytes TCD4 <350/mm^3. (Blanc et al., 2018).

L'efficacité du TAR chez les PVVIH ayant un nombre de lymphocytes TCD4> 500/mm^3 a été évalué par l'essai international START. Ce dernier a comparé chez des personnes asymptomatiques ayant plus de 500 CD4/mm^3 l'instauration du premier TAR immédiatement, ou après baisse des CD4 à moins de 350/mm3. (Blanc et al., 2018).

L'essai TEMPRANO ARNS, conduit dans 9 sites à Abidjan entre 2008 et 2012, a abouti à des conclusions similaires. Cet essai a inclus 2056 patients ne présentant pas de critère d'initiation d'un TAR selon les recommandations de l'organisation mondiale de la santé (OMS) en cours, avec des lymphocytes

TCD4 < 800/mm^3. Les PVVIH randomisés dans le bras « TAR immédiat » avaient un risque réduit de développer un des événements du critère principal composite (SIDA, cancer non-SIDA, infection bactérienne invasive ou décès, dans les 30 mois suivant l'inclusion), par rapport aux PVVIH randomisées dans le bras « initiation du TAR » selon les recommandations de l'OMS. Le bénéfice du TAR immédiat était également démontré dans la sous population des patients inclus avec un taux de lymphocytes TCD4 > 500/mm^3. (Blanc et al. 2018).

A la suite de la publication de ces deux études, l'OMS a décidé de publier de nouvelles recommandations en ce qui concerne l'initiation du traitement antirétroviral. Toute personne infectée par le VIH devrait commencer le traitement antirétroviral le plus tôt possible après le diagnostic. Le traitement est désormais justifié dans toutes les populations et dans toutes les tranches d'âge. (Lindmeier, 2015). Un autre bénéfice de l'instauration précoce du TAR est la réduction de la transmission du virus, réduisant de ce fait l'incidence de la maladie dans la population.

Plusieurs études observationnelles ont démontré une réduction du risque de transmission sexuelle du VIH chez les personnes sous TAR. Dans une étude longitudinale au sein d'une cohorte de couples sérodifférents en Afrique, on a pu calculer que l'efficacité protectrice du TAR du partenaire infecté vis-à-vis du partenaire non infecté était de 92 %. L'essai HPTN 052 a été conduit chez 1763 couples sérodifférents pour le VIH (autant d'hommes que de femmes vivant avec le VIH, plus de la moitié de couples africains, nombre de lymphocytes TCD4 compris entre 350 et 500 /mm^3 chez le conjoint séropositif pour le VIH). Les conjoints vivants avec le VIH étaient randomisés pour débuter un TAR dès la randomisation ou après diminution du nombre de lymphocytes TCD4 sous le seuil d'initiation du TAR ou apparition de symptômes liés au VIH. L'essai a été interrompu après un temps médian de

suivi dans l'essai de 1,7 an. Il a été démontré une réduction de 96 % du risque de transmission du VIH au conjoint. (Blanc et al., 2018).

Il est à noter cependant qu'un TAR précocément instauré alors que le patient n'y est pas encore tout à fait adhérent, augmente le risque d'émergence de souches résistantes du virus du fait de la non observance et donc le risque d'échec thérapeutique. Par conséquent, il est recommandé de différer le TAR chez un patient ayant un nombre de lymphocytes TCD4 >500/mm^3, en cas de non adhésion immédiate au traitement.

1.1.2 La personne très immunodéprimée

Chez les personnes ayant un nombre de lymphocytes TCD4<200/mm^3 sans infection opportuniste identifiée, il convient de débuter un TAR très rapidement. Le pronostic est d'autant meilleur que le traitement est initié à un niveau moins bas de lymphocytes TCD4. Le dépistage d'une infection opportuniste (IO) latente est recommandé pour limiter le risque de syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS) après l'initiation du TAR.(Blanc et al., 2018). Chez les patients ayant une complication liée au VIH (troubles cognitifs, encéphalopathie VIH) ou une infection ne relevant d'aucun traitement spécifique (LEMP, cryptosporidiose, microsporidiose…), le TAR doit être instauré le plus rapidement possible pour restaurer l'immunité spécifique contre l'agent causal des IO. (Blanc et al., 2018).

Lorsque l'IO relève d'un traitement spécifique, la situation diffère en fonction de la nature de l'IO. Dans les infections à Pneumocystis jiroveci, Toxoplasma gondii, cytomegalovirus, autres virus du groupe Herpes, le TAR doit être débuté dans les deux semaines suivant le début du traitement de l'IO, après vérification de la tolérance du traitement spécifique de l'IO. L'initiation retardée des ARV expose à un risque élevé de survenue d'autres IO, surtout si les CD4 sont < 50/mm^3. Ainsi, dans l'essai randomisé ACTG 5164,

l'initiation rapide du TAR était associée à une diminution de 49 % du risque de décès ou de progression vers le SIDA par rapport à un traitement différé. Dans cette étude, alors que la réponse thérapeutique était très rapidement observée, l'incidence des IRIS était faible (7 %), principalement parce que les personnes atteintes de tuberculose étaient exclues de l'étude. Dans la tuberculose sans localisation méningée, le délai d'initiation du TAR dépend du degré d'immunodépression. Le bénéfice d'un traitement précoce, initié deux semaines après le début du traitement antituberculeux, est d'autant plus important que le nombre de CD4 est < 50 CD4/mm^3, même si le risque d'IRIS est plus important chez les patients très immunodéprimés. Lorsque le déficit immunitaire est moins important (CD4 > 50/mm^3), le bénéfice d'un traitement précoce est moins clair et celui-ci peut être différé de deux à quatre semaines. Dans la tuberculose méningée et la cryptococcose neuroméningée, le délai recommandé entre le traitement de l'IO et le TAR est d'au moins quatre semaines, sous réserve d'une bonne évolution clinique et de la négativation des cultures dans la cryptococcose. L'objectif est ici de baisser la surmortalité immédiate en réduisant le risque d'IRIS grave. (Blanc et al., 2018).

1.1.3 La personne atteinte d'un cancer

Les personnes atteintes de VIH sont doublement pénalisées. En effet chez ces personnes, le risque de développer certains cancers est plus élevé que dans la population générale. Ainsi, ces personnes sont plus exposées aux cancers suivants : sarcome de Kaposi (cancer des vaisseaux sanguins cutanés et des muqueuses de la bouche, du nez et de l'anus) ; lymphome (cancer du système lymphatique) ; cancer du col de l'utérus ; cancer du poumon ; cancer du foie. (Fondation contre le cancer, 2018). Comment s'explique ce risque majoré de cancer chez la personne atteinte par le VIH ? Tout d'abord, il faut savoir que le VIH n'est pas une cause directe du cancer. Cependant, en affaiblissant le système immunitaire du malade, le virus du sida favorise la survenue

d'infections susceptibles de provoquer le cancer. Les statistiques montrent que des infections par des virus susceptibles de provoquer le cancer se produisent plus souvent chez les personnes atteintes du VIH. (Fondation contre le cancer, 2018).

De plus, d'autres données révèlent que le mode de vie présente davantage de facteurs de risque de cancer. Les personnes séropositives fument et boivent plus que la moyenne et ce comportement pèse plus lourd en raison de leur système immunitaire affaibli. Les patients atteints de VIH présentent en soi un risque accru de cancer du poumon et du foie. (Fondation contre le cancer, 2018). Ils présentent également un risque d'hépatites virales VHB, VHC

Il est donc vital de mener en permanence une campagne de sensibilisation sur la question, auprès des personnes atteintes du VIH. Cela peut se faire aussi bien par les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, infirmiers etc…) que par le personnel des organismes de lutte contre le VIH/SIDA.

Au diagnostic de cancer chez une PVVIH, un bilan spécifique doit être réalisé. Ce bilan comprend notamment une évaluation du statut immunovirologique, une revue de l'historique thérapeutique du patient ainsi que son traitement antirétroviral en cours, un bilan cardiovasculaire, une évaluation de la fonction rénale, une recherche de co-infection VHB et VHC. (Blanc et al., 2017).

Ensuite, le traitement anticancéreux est instauré en suivant un certain nombre règles :

- **La charge virale VIH doit être indétectable**

La réplication virale doit être contrôlée tout au long de la prise en charge du cancer, quel que soit le type de tumeur. Un traitement antirétroviral doit être initié chez les patients non traités et optimisé chez les patients sous ARV

en fonction du traitement carcinologique et des effets secondaires attendus (Blanc et al., 2017). Si besoin est, l'optimisation du traitement antirétroviral devra prendre en compte : les interactions médicamenteuses entre la chimiothérapie et les antirétroviraux ; le risque de surtoxicité (hématologique, neurologique, cardiologique et rénale) ; le profil de résistance du virus (analyse des mutations archivées) ; les antécédents éventuels d'intolérance aux antirétroviraux ; le statut sérologique vis-à-vis du VHB (AgHbs+ , AcHBc isolé). (Blanc et al., 2017).

- **Suivi de l'adhésion au traitement antirétroviral**

Pour les PVVIH atteints d'un cancer de la tête ou du cou, empêchant une alimentation normale, il faut préférer les ARV sous forme de sirop ou dispersibles, afin d'en faciliter la prise. Il n'existe pas de recommandation à ce jour, concernant les comprimés des molécules antirétrovirales non dispersibles. Ainsi en l'absence d'alternative, cette pratique devra faire l'objet d'une surveillance pharmacologique stricte. (Blanc et al., 2017).

- **Analyse en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) des interactions médicamenteuses**

Il faut prendre en compte les médicaments d'appoint et de support (antiémétique, antidouleur, antifongique, antibiotique etc…) aussi bien du traitement antirétroviral que du traitement carcinologique. (Blanc et al., 2017)

- **Les patients co-infectés VIH/VHB (Ag HBs+) ou porteur d'un anticorps HBc isolé doivent maintenir un traitement antirétroviral actif contre l'hépatite B**.

Les patients ayant une hépatite B chronique (Ag HBs+) doivent maintenir un traitement actif sur le VHB pour éviter toute hépatite de réactivation au cours de la chimiothérapie et particulièrement en cas de traitement par rituximab. (Blanc et al., 2017).

Après avoir défini les modalités de l'instauration du traitement en fonction du statut immunovirologique du patient et de ses comorbidités, nous allons à présent aborder la question du choix du premier traitement antirétroviral. Quels sont les objectifs visés à l'initiation du TAR ? Le premier TAR doit permettre de baisser la charge virale (CV) en dessous de 50 copies ARN VIH/ml au bout de six mois.(Blanc et al., 2017). Ainsi, il est recommandé de réaliser une mesure de la charge virale plasmatique :

- à M1, la CV doit avoir baissé d'au moins 2 log copies/ml ;
- à M3, la CV doit être inférieure à 400 copies/ml ;
- à M6, la CV doit être inférieure à 50 copies/ml.

En cas de non-atteinte de ces objectifs intermédiaires, il est essentiel d'évaluer l'adhésion du patient au traitement afin de s'assurer qu'il n'oublie pas des prises. Il faut également rechercher et analyser les interactions médicamenteuses avec les éventuelles co-médications du patient en prenant soin de le questionner sur une possible automédication. En effet, certains médicaments disponibles en vente libre, peuvent interagir avec la trithérapie ARV. C'est le cas par exemple du millepertuis, un puissant inducteur enzymatique des isoenzymes du cytochrome P450. Il peut être délivré en pharmacie sans ordonnance et utilisé pour ses propriétés antidépressives présumées. Il y a également lieu de rechercher un sous-dosage des ARV par dosage plasmatique des médicaments prescrits au patient. Quelle que soit la cause, elle doit être aussitôt corrigée.

Chez certains patients, cet objectif n'est pas atteint à cette échéance et la CV ne devient < 50 copies/ml qu'après plus de six mois de traitement. Ceci s'observe notamment lorsque la CV initiale est > 5 log copies/ml ou les CD4 < 200/mm3. Chez ces patients, si la CV est < 200 copies/ml à six mois et en décroissance régulière, il est possible d'attendre qu'elle devienne < 50

copies/ml sous surveillance rapprochée pendant quatre à six mois sans intervention supplémentaire.(Blanc et al., 2017).

Avant de débuter le TAR, le patient doit effectuer un bilan paraclinique, constitué d'une batterie d'analyses visant à établir une carte complète de son état de santé. Ces tests sont répertoriés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Bilan paraclinique initial d'un adulte infecté par le VIH, d'après Blanc et al., 2017.

Sérologie VIH : un test ELISA de 4e génération et un test de confirmation par Western Blot avec différenciation VIH1/VIH2
Numération des populations lymphocytaires T CD4/CD8
Dosage de l'ARN VIH plasmatique (charge virale VIH)
Test génotypique de résistance du VIH (transcriptase inverse, protéase, intégrase] et détermination du sous-type VIH-1
Recherche de l'allèle HLA-B*5701
Transaminases, γGT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée
Créatininémie et estimation du DFG par la méthode MDRD ou CKD-EPI
Bilan lipidique à jeun : cholestérol total, LDL et HDL, triglycérides
Marqueurs de l'hépatite virale B : Ag HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc
Sérologie de l'hépatite virale C
Sérologie de l'hépatite virale A [IgG]
Sérologie de la syphilis
Sérologie de la toxoplasmose

Il existe plus de 20 ARV appartenant à six classes médicamenteuses :

- Inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)
- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

- Inhibiteurs de la protéase (IP)
- Inhibiteurs de l'intégrase (INI)
- Inhibiteurs de la fusion (IF)
- Antagonistes du CCR5 (anti-CCR5)

Selon les recommandations nationales en 2018, un TAR de première ligne reste une trithérapie qui associe 2 INTI et un 3è agent. (Blanc et al., 2018).

Plusieurs combinaisons de molécules de première ligne sont possibles. Toutefois, le patient doit avoir son mot à dire dans le choix du traitement afin de maximiser son adhésion à ce dernier.

De nombreux paramètres sont pris en compte dans le choix du premier TAR. (Blanc et al., 2017) :

- ✓ Le niveau de charge virale (< ou > à 100 000 copies/ml)
- ✓ La tolérance attendue du médicament
- ✓ La facilité de prise en tenant compte des conditions et du rythme de vie du patient
- ✓ Les interactions médicamenteuses attendues avec d'éventuelles co-médications du patient
- ✓ Les comorbidités (cardiovasculaire, rénale, hépatique, troubles psychiatriques, conduites addictives, l'existence d'une tuberculose)
- ✓ Les résultats du test de résistance génotypique pré-thérapeutique
- ✓ Les conséquences éventuelles d'un échec sur les options thérapeutiques ultérieures
- ✓ Les résultats de la recherche de l'allèle HLA-B*5701
- ✓ Le coût du traitement.

Le tableau ci-dessous présente les différents choix possibles de molécules de première ligne. Il n'y a pas d'hiérarchie dans le choix de ces molécules de

première ligne. A noter que sont répertoriées, seules les molécules disponibles en 2018.

Il est important de garder à l'esprit que ces médicaments, malgré l'apparition de génériques sur le marché, restent onéreux et qu'il faut par conséquent choisir le meilleur rapport efficacité/coût en plus de prendre en compte tous les autres paramètres précédemment évoqués.

Tableau 2 : Options recommandées pour l'initiation d'un premier traitement antirétroviral, d'après Blanc et al., 2017.

2 INTI	**INNTI**	**Nb cp/ Nb prises par jour**	**Commentaires**
Ténofovir alafénamide /Emtricitabine 25/200 mg x 1	Rilpivirine 25 mg x 1	1/1	Uniquement si CV < 5 log copies/ml.
TénofovirDF/Emtricitabine Gé 245/200 mg x 1	Rilpivirine 25 mg x 1	2/1	Uniquement si CV < 5 log copies/ml.
2 INTI	**INI**		**Commentaires**
TénofovirDF/Emtricitabine Gé 245/200 mg x 1	Dolutégravir 50 mg x 1	2/1	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min.
Abacavir/Lamivudine 600/300 mg x1	Dolutégravir 50 mg x 1	1/1 ou 2/1*	Uniquement si HLA-B*5701 négatif

Ténofovir alafénamide /Emtricitabine 10/200 mg x 1	Elvitégravir/c 150/150 mg x 1	1/1	Association CI si clairance de la créatinine < 30 ml/min.
TénofovirDF/Emtricitabine Gé 245/200 mg x 1	Raltégravir 1200 mg x 1 (2 comprimés de 600 mg)	3/1	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min.
2 INTI	**IP/r**		**Commentaires**
TénofovirDF/Emtricitabine Gé 245/200 mg x1	Darunavir/r 800/100 mg x 1 3	3/1	Intérêt particulier dans les indications suivantes : immunodépression profonde, charge virale plasmatique élevée, nécessité d'entreprendre un traitement rapidement, grossesse. Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min.

II. QUELQUES SITUATIONS PARTICULIERES POUR LE CHOIX DU PREMIER TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL

2.1 La Femme

En matière d'infection par le VIH, les femmes sont une population particulière car bien que très touchées, elles sont sous représentées dans les études d'enregistrement des produits. 54 % des personnes infectées par le VIH dans le monde sont et un tiers des personnes infectées en Europe sont des femmes. En France, en 2014, le nombre de femmes vivants avec le virus est estimé à 40000. Un tiers des 6000 cas d'infection VIH découverts en 2011 sont des femmes, originaires pour la plupart d'Afrique subsaharienne ou vivant dans les départements français d'outre-mer. (Karmochkine, 2014).. Face à cette prépondérance de l'infection au VIH chez les femmes, il est évident que lutter contre l'infection chez les femmes constitue sans doute une des meilleures manières de combattre durablement le VIH. La réponse immunovirologique est identique chez l'homme et la femme, le choix du premier traitement chez la femme doit toutefois prendre en compte le désir de grossesse.

En cas de désir de grossesse clairement exprimé et en l'absence d'utilisation d'une contraception il faut privilégier un schéma sans INNTI, en raison du risque neurologique associé à l'exposition embryonnaire à l'Efavirenz, du risque d'hypersensibilité et d'hépatotoxicité de la Névirapine, et de l'absence d'expérience avec la Rilpivirine en début de grossesse. Dans la classe des INI, seul le Raltégravir bénéficie d'une expérience suffisante permettant son utilisation au cours de la grossesse. (Blanc et al., 2018). En l'absence de désir de grossesse chez une femme utilisant une contraception oestroprogestative ou un traitement hormonal substitutif, il faut vérifier les interactions potentielles avec les œstroprogestatifs oraux dont l'efficacité peut

être diminuée par les IP/r et les INNTI, ou la toxicité majorée par exemple le risque thromboembolique. (Blanc et al., 2018).

2.2 Primo infection= phase précoce d'invasion du virus dans l'organisme

Le choix du traitement au moment de la primo-infection comporte quelques particularités tenant compte du court délai d'initiation de celui-ci et de l'épidémiologie des résistances. Dans ce contexte où le traitement doit être débuté rapidement, on ne dispose généralement pas des résultats de la recherche de l'allèle HLA-B*5701 ni du test génotypique de résistance. Le choix d'une trithérapie privilégiera donc l'association de TénofovirDF/Emtricitabine, en l'absence de maladie rénale, et d'un IP/r, ce d'autant que la CV est élevée. (Blanc et al., 2018). La discussion du 3ème agent doit prendre en considération la tolérance immédiate de la molécule prescrite, sa puissance virologique, sa barrière génétique et les risques d'observance non optimale en l'absence d'éducation thérapeutique préalable.(Blanc et al., 2018). Les IP/r ont été les plus étudiés au moment de la primo-infection. On ne dispose pas de résultats d'essai avec un INI utilisé comme 3ème agent en primo-infection mais les résultats des essais réalisés chez les patients naïfs ayant une charge virale élevée peuvent sans doute être transposés dans la situation particulière de la primoinfection, conduisant à favoriser le Dolutégravir comme alternative aux IP/r.(Blanc et al., 2018). Une trithérapie comportant TénofovirDF/Emtricitabine + Darunavir/r ou Dolutégravir ou Bictégravir est recommandée en 2017. L'ajout d'un ARV supplémentaire n'est pas recommandé. Le schéma thérapeutique ultérieur sera adapté en fonction du profil de résistance, avec un relais si possible par un schéma simplifié.(Blanc et al. 2018).

2.3 Diagnostic et traitement d'une infection opportuniste majeure

Le choix repose sur les mêmes options en tenant compte des niveaux de CD4 et de CV, des effets indésirables immédiats et des interactions possibles entre le traitement de l'infection opportuniste et le traitement antiviral.

En cas de tuberculose traitée par rifampicine, les options pour le 3ème agent sont l'Efavirenz à dose standard (600 mg/j), le Raltégravir à dose standard (400 mg deux fois/j) ou le Dolutégravir à double dose (50 mg 2 fois par jour). La prescription de Darunavir/r impose de remplacer la rifampicine par la Rifabutine à dose réduite (150 mg tous les deux jours) et doit donc être évitée dans la mesure du possible. (Blanc et al., 2018). La prescription d'autres ARV (Rilpivirine, Etravirine, Elvitégravir) n'est pas recommandée en raison d'une forte diminution des concentrations d'ARV, comportant un risque d'inefficacité virologique, que ce soit en association avec Rifampicine ou Rifabutine. (Blanc et al., 2018)

Dans les infections opportunistes autres que la tuberculose, le choix du 3ème agent procède de la même démarche que chez les patients très immunodéprimés. Le risque d'interactions entre certains traitements des infections opportunistes et les ARV constitue une indication de dosage des concentrations des ARV à visée d'adaptation posologique. (Blanc et al., 2018).

2.4 La personne à risque hépatique

L'introduction de la trithérapie antirétrovirale, en 1996, a transformé le traitement de l'infection par le VIH. Mais la survie prolongée des patients repose sur la prise, à vie, d'ARV administrés en multithérapie. De ce fait, les effets secondaires des ARV deviennent une cause croissante de morbidité au cours de l'infection VIH. L'hépatotoxicité tient, parmi ces effets secondaires,

une place importante. C'est une cause d'interruption précoce du traitement. (Gervais, 2009). Le risque d'hépatotoxicité est plus marqué avec les INNTI de première génération et les IP. L'utilisation d'un IP/r ne semble pas augmenter le risque d'hépatotoxicité par rapport à l'IP seul. Le risque semble faible avec les INTI (hors Stavudine et Didanosine qui ne doivent plus être utilisés), le Raltégravir, le Dolutégravir et l'Enfuvirtide, et ne semble pas majoré avec le Maraviroc.

Le critère premier de choix des ARV doit rester l'efficacité attendue, et non le risque hépatotoxique éventuel, même si celui-ci doit être pris en compte dans la réflexion. (Blanc et al., 2018). Chez les personnes co-infectées par le VHB (Ag HBs positif ou Ac anti-HBc isolé), sauf contre-indication, le TAR doit comporter du Ténofovir avec de la Lamivudine ou de l'Emtricitabine, en raison de leur activité anti-VHB. (Blanc et al., 2018). Chez les personnes co-infectées par le VHC, le TAR devra prendre en compte les interactions pharmacologiques attendues avec les médicaments anti-VHC. (Blanc et al., 2018).

III. MOTIFS DE READAPTATION DU TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL

Dans la prise en charge de l'infection par le VIH, le suivi médical étroit des personnes séropositives constitue le meilleur moyen de prendre le dessus sur l'infection. En effet, dès lors qu'un évènement quel qu'il soit, est susceptible d'avoir une influence quelconque sur l'efficacité du traitement antirétroviral, l'équipe médicale en charge du patient, décide en RCP de mesures adéquates afin d'optimiser le TAR. La finalité étant de maîtriser la réplication du virus et descendre en dessous de son seuil de détection plasmatique. Il existe une diversité de motifs emmenant à une réadaptation du

traitement antirétroviral. Nous allons aborder les plus fréquents dans ce chapitre.

3.1 Echec virologique

Quel que soit le traitement antirétroviral en place (première ligne, deuxième ligne ou troisième ligne), l'objectif doit être, en toute situation, l'obtention et le maintien d'une charge virale (CV) < 50 copies/ml, ce qui maximalise la restauration immunitaire, minimalise le risque de sélection de virus résistants et réduit la morbidité associée au VIH. (Blanc et al., 2016). Les situations d'échec virologique doivent être détectées par des contrôles réguliers de la CV (M1, M3, M6 puis tous les 6 mois), les causes identifiées et corrigées précocement pour rétablir le succès virologique et prévenir l'accumulation de mutations de résistance. L'émergence de mutations de résistance sous traitement antirétroviral a largement diminué au cours des 15 dernières années du fait de la puissance des ARV actuels et du contrôle virologique régulier. (Blanc et al., 2016). L'échec virologique sous traitement antirétroviral est un phénomène multifactoriel, qui apparaît davantage lié à des problèmes d'observance et d'efficacité antivirale non optimale qu'à la survenue de mutations conférant une résistance au VIH. (Brun-vézinet, 2000).

La non-réponse au traitement se définit comme une réduction de la CV de moins de 2 log copies/ml un mois après l'introduction du premier traitement, ou de moins de 1 log un mois après l'introduction d'un traitement de faible efficacité prescrit en cas d'échec virologique avec multirésistance. (Blanc et al., 2016). L'échec de début de traitement est défini par la persistance d'une CV > 50 copies/ml au-delà de 6 mois après l'instauration du traitement. Cependant, le délai pour l'obtention d'une CV indétectable est d'autant plus long que la CV à l'initiation du traitement est élevée et dans certaines situations, le délai acceptable pour l'obtention d'une CV indétectable peut être porté à 12 mois, sous réserve d'une CV < 200 copies/ml

à 6 mois et d'une cinétique de décroissance régulière. (Blanc et al., 2016). Il peut arriver qu'après une période de succès virologique, la charge virale repasse au-dessus du seuil de détection en étant supérieure à 50 copies/ml. Ce phénomène s'appelle le rebond virologique ou blip.

Le blip de la CV se définit comme une virémie transitoire de faible amplitude (< 1000 copies/ml) sur un prélèvement unique, non confirmée sur le prélèvement de contrôle au cours du mois suivant (sur lequel la CV doit être redevenue < 50 copies/ml). Ce blip correspond habituellement à un accident réplicatif ponctuel, parfois associé à un épisode infectieux intercurrent. Les blips n'ont pas de conséquences en termes de risque d'échec virologique ultérieur ou d'évolution des lymphocytes CD4. Ils ne doivent pas conduire à une intervention thérapeutique en dehors d'un renforcement de l'observance si nécessaire, ou de la recherche d'un problème d'ordre pharmacologique (absorption, interaction médicamenteuse). (Blanc et al., 2016).

On distingue deux situations d'échec virologique en fonction de la charge virale. Ainsi on a l'échec virologique avec une faible réplication (CV<200 copies/ml) et l'échec virologique avéré (CV>200 copies/ml). Ces quantifications sont effectuées sur deux prélèvements consécutifs. Cette distinction est essentielle car les conséquences et la prise en charge sont différentes dans un cas comme dans l'autre. Dès lors que la situation d'échec virologique est confirmée, il convient de mettre en place un ensemble de mesures. Il faut donc :

- Connaître l'état immunologique du sujet : état clinique, nadir des CD4, dernière mesure des CD4. Le nadir est le nombre le plus bas de CD4 du sujet séropositif pour le VIH depuis le début de son infection
- Évaluer l'observance et rechercher notamment des facteurs associés à une moins bonne observance : effets indésirables du traitement ;

difficultés psychologiques ; troubles neurocognitifs ; addictions ; précarité sociale…

- Réaliser une évaluation pharmacologique : adéquation des doses et respect des horaires de prise, notamment vis à vis des repas; recherche d'interactions médicamenteuses; dosages des concentrations plasmatiques résiduelles d'ARV
- Reconstituer l'histoire thérapeutique complète et analyser les échecs précédents : tolérance des traitements antérieurs ; échecs virologiques des régimes thérapeutiques antérieurement reçus. En cas d'antécédent d'échec virologique sous un traitement comportant une molécule vis à vis de laquelle le VIH a une barrière génétique basse (Lamivudine/Emtricitabine, névirapine, Efavirenz, Rilpivirine, Etravirine, Raltégravir, Elvitégravir), il faut considérer qu'il existe une résistance potentielle à ces ARV même si elle n'a pas été documentée par un test génotypique
- Effectuer un bilan des résistances en colligeant les résultats des tests génotypiques de résistance antérieurs (re-analysés avec le dernier algorithme) et réaliser un test génotypique de résistance sur ARN VIH plasmatique, comportant l'analyse des gènes de la transcriptase inverse, de la protéase et de l'intégrase, et selon les cas l'analyse du gène de l'enveloppe dans la région gp41 au cas où un IF est envisagé. Un test de tropisme peut également être réalisé pour rechercher la présence de virus ayant un tropisme pour CXCR4 qui contre-indiquerait l'utilisation des antagonistes de CCR5. Les tests génotypiques de résistance sont idéalement réalisés sous le traitement ayant entraîné l'échec virologique et interprétés selon les dernières recommandations de l'ANRS. (Blanc et al., 2016)

La conduite à tenir face à un échec virologique diffère selon le niveau de réplication virale.

En cas de réplication virale faible (CV<200 copies/ml), une surveillance particulière est requise et une intervention éventuelle adaptée à la nature du TAR en cours. Si le sujet reçoit un traitement comportant des ARV pour lesquels le VIH a une faible barrière génétique (Lamivudine/Emtricitabine, névirapine, Efavirenz, Rilpivirine, Etravirine, Raltégravir, Elvitégravir), le risque de sélection de mutations de résistance supplémentaires augmente avec le niveau de réplication virale et sa durée. Le risque de sélection de mutation de résistance supplémentaire est plus faible si le sujet reçoit un traitement par IP/r. Ce risque peut toutefois exister vis-à-vis des autres ARV associés à l'IP/r s'ils ne sont pas pleinement actifs. (Blanc et al., 2016).

En cas de réplication virale importante (CV>200 copies/ml), la pression de sélection thérapeutique expose d'une part au risque de sélection et d'accumulation de mutations de résistance. D'autre part, il y a le risque d'une détérioration immunologique pouvant conduire à une progression clinique et à une augmentation du risque de transmission du VIH. La mise en évidence de nouvelles mutations de résistance sur le test génotypique de résistance impose une intervention sans délai pour éviter leur accumulation, en particulier en cas de traitement par INNTI ou INI.

Le choix du nouveau traitement est idéalement discuté au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire associant cliniciens, virologues, et pharmacologues (Blanc et al., 2016). Quels que soient la situation d'échec virologique et le niveau de réplication virale, il est primordial de corriger rapidement les causes mises en évidence lors du bilan d'évaluation de l'échec virologique. L'autre cause majeure de l'échec virologique et qui constitue un

motif possible de réadaptation du traitement antirétroviral est la non adhésion au traitement ou dysobservance.

3.2 Non adhésion au traitement

Afin de bien illustrer le phénomène de non adhésion au traitement, nous allons nous pencher sur une étude réalisée au Cameroun de mars à juin 2014. (Le choix d'une étude sur le continent Africain s'explique par le fait qu'en raison du faible niveau éducationnel général sur le continent, un patient africain a plus de difficulté à adhérer au traitement qu'un patient européen). L'étude en question a été réalisée par des chercheurs camerounais au centre de traitement agrée (CTA) de l'hôpital de jour (HDJ) de l'hôpital de référence Laquintinie de Douala (HLD). 524 patients ont été enrôlés dans l'étude. L'âge moyen était de 43,0 ± 10,7 ans avec un minimum de 21ans et un maximum de 72ans. Le sexe ratio H/F était de 0,54. Tous ces patients étaient sous trithérapie antirétrovirale depuis au moins un mois. Il s'agissait de personnes non hospitalisées venues pour le renouvellement de leur ordonnance ou pour leurs visites médicales de routine. Tous les patients remplissant les critères d'inclusion ont été systématiquement enrôlés. La non observance est mesurée à travers les déclarations du patient et sur consultation des registres de renouvellement des ordonnances. Etaient non observant, ceux ayant consommé moins de 95 % de médicaments et ceux ne s'étant pas présentés pour le renouvellement de l'ordonnance.

Le motif de non adhésion le plus fréquent était l'oubli (32,9 %). D'autres motifs ont été avancés, notamment la rupture de stock (14 %), l'occupation (12,8 %), le non respect des heures de prise (7,6 %). (Essomba et al., 2015). Concernant les facteurs influençant la non adhésion, les résultats montrent que 57,6 % (n=148) des patients non adhérents affirment avoir de la gêne à consommer leurs médicaments. Les patients assujettis à des doses variables d'ARV (plus d'un comprimé par jour), sont majoritaires chez les non adhérents

(63,8 %). La proportion des patients souffrant d'une infection opportuniste est élevée chez les non adhérents (9 %).(Essomba et al., 2015). Les dix principales raisons de non observance évoquées sont: l'oubli; la rupture de stock ; l'occupation ; ne pas être chez soi ; le respect des heures de prise ; le fait d'être vu consommant des médicaments ; le sommeil ; les effets secondaires ; l'importance du nombre de médicaments. Mbopi-kéou et al. ont trouvé par ordre d´importance: l´oubli, le travail, l´endormissement, la mobilité (voyage) , l´absence de nourriture. La rupture de stock à la pharmacie en était la 7ème cause et la prescription inadéquate occupait le 9ème rang. (Essomba et al., 2015). L'étude révèle en outre que 49 % des patients enrôlés étaient non adhérents, avec une majorité de femmes, 61,9 %. D'autres facteurs de non adhésion ont été identifiés tels que le statut matrimonial (veuf/veuve) et la consommation d'excitants.

Face à la diversité de ces raisons de non adhésion au traitement antirétroviral, il est essentiel de mettre en place un plan de sensibilisation à visée large dans la population. De plus le renforcement des séances d'éducation thérapeutique du patient (ETP) s'avère ici très utile. Un renforcement du suivi psychosocial serait un outil supplémentaire pour combattre ce phénomène de non adhésion. Ce phénomène de non adhésion au traitement antirétroviral n'est pas présent uniquement dans les pays défavorisés. En 2001, l'agence nationale de recherches sur le sida (anRs) a publié une enquête concernant les déterminants le plus influents de la non adhésion chez les sujets VIH+ en France. L'enquête a montré que la non adhésion est multifactorielle et nécessite de ce fait une analyse sous différents angles. Au rang de ces déterminants, il y a les facteurs liés au traitement antirétroviral lui-même. Plus un traitement est complexe, long et producteur d'effets indésirables, plus l'inobservance est probable et importante. (Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales, 2002). Il y aussi les

facteurs liés au patient. Ainsi, l'inobservance serait plus fréquente chez les plus jeunes et les plus vieux. (Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales, 2002).

Les facteurs psychologiques influent également sur la non adhésion. La dépression, l'anxiété, sont associées à un risque important de non-observance, notamment dans l'infection au VIH. (Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales, 2002). L'enquête révèle également que les connaissances, croyances et attitudes jouent sur la non adhésion. La non-observance peut résulter d'une décision rationnelle basée sur des croyances personnelles concernant la maladie et le traitement. Elle peut être la conséquence non voulue d'un manque de capacité à gérer le traitement médical. Dans cette optique, il est essentiel de comprendre le point de vue du patient et notamment le système de croyances et de représentations auxquelles il adhère. (Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales, 2002). La sociabilité et le soutien relationnel ont été aussi montré comme facteur influençant la non adhésion. L'isolement social ou l'absence de soutien social perçu sont associés à de bas niveaux d'observance pour certaines pathologies mentales et aussi pour l'infection au VIH. (Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales, 2002).

Le dernier facteur cité lié au patient est représenté par les conduites addictives (alcool, drogues). on a observé que les consommateurs d'alcool respectent moins les horaires de prise et oublient davantage.(Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales, 2002). Une autre classe de déterminants est représentée par les facteurs liés au médecin et à l'équipe médicale. Ainsi, l'enquête met en avant les croyances et attitudes des prescripteurs. Ces derniers peuvent se forger des préjugés qui risquent d'être délétère au patient en terme de prise en charge médicale. L'adhésion des médecins et des soignants au traitement qu'ils proposent et qu'ils suivent est

une condition importante de l'adhésion thérapeutique des patients. Le doute, la réticence ou la méconnaissance du prescripteur peuvent amener soit un retard au traitement, soit un suivi inapproprié et pas assez vigilant. Dans un nombre important de situations, des médecins peuvent être en désaccord avec les recommandations qui sont édictées et tout particulièrement dans la mise en œuvre d'innovations thérapeutiques ou de nouvelles recommandations de stratégies médicales.(Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales, 2002). Dans le cadre de la cohorte française MANIF 2000, on a constaté que seule une minorité de patients VIH+ utilisateurs ou ex usagers de drogues recevaient un traitement antirétroviral; on notait par ailleurs une tendance généralisée des médecins prescripteurs à attribuer une faible observance à tous ceux qui étaient perçus comme utilisateurs de drogue.(Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales, 2002).

Enfin, le dernier déterminant montré dans cette enquête repose sur la communication médecin-malade. Pour de nombreux psychologues de santé, c'est la situation de consultation et la forme que prend la communication médecin/ patient qui est le moment le plus crucial dans la formation de l'observance ou de l'inobservance. (Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales, 2002). Quand le patient n'est pas satisfait des explications qu'il attend, ne comprend pas ce qu'on lui demande, ou ne parvient pas à mémoriser, son insatisfaction est appelée à faire barrière à l'exécution du traitement.(Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales, 2002). En dehors des situations d'échec virologique et de non adhésion au traitement antirétroviral, il y a un autre élément à prendre en compte dans l'optimisation du traitement. Il s'agit de la toxicité des molécules utilisées.

3.3 Toxicité des antirétroviraux

L'introduction des antirétroviraux en 1996 a révolutionné le traitement de l'infection par le VIH, en ce sens qu'il a prolongé l'espérance de vie des sujets séropositifs. En revanche, le fait de devoir prendre à vie un traitement multithérapie, expose les patients à un risque réel d'effets indésirables de degré de gravité variable. Ces effets indésirables représentent une cause croissante de morbidité au cours de l'infection par le VIH. L'hépatotoxicité tient, parmi ces effets secondaires, une place importante. C'est une cause d'interruption précoce du traitement. (Gervais, 2009). Cette hépatotoxicité a pour origine plusieurs mécanismes physiopathogéniques : la restauration immune à l'introduction des antirétroviraux, la toxicité mitochondriale des nucléosides, l'immunoallergie induite par certaines molécules et la toxicité directe dose-dépendante de certains antirétroviraux à métabolisme hépatique. (Gervais, 2009). Par exemple, L'immunoallergie décrite avec les INNTI, plus fréquente pour la névirapine que l'éfavirenz, peut être à l'origine d'hépatite fulminante nécessitant une transplantation. Elle s'accompagne parfois de rash, fièvre, hyperéosinophilie, le plus souvent une hyperbilirubinémie est associée à l'augmentation des transaminases. (Gervais, 2009).

Le principal risque hépatique sous inhibiteur de protéase ou sous éfavirenz (INNTI) est la survenue d'une toxicité hépatique dose-dépendante, avec une augmentation des transaminases. Parfois, des signes digestifs (diarrhée, nausées) permettent de suspecter le surdosage, qui doit être confirmé par le dosage des antirétroviraux qui est largement accessible désormais. Ce qu'il faut retenir c'est que devant toute anomalie du bilan hépatique chez des sujets VIH+ traités par antirétroviraux il faut rechercher systématiquement les causes en réalisant un bilan hépatique complet : dépistage du virus de l'hépatite C (VHC), dépistage du virus de l'hépatite B (VHB), recherche de la prise régulière d'alcool…. En procédant par

élimination, si l'hépatotoxicité des antirétroviraux est retenue, il convient de procéder à une réadaptation des schémas thérapeutiques selon les recommandations suivantes : (Gervais, 2009)

- multithérapie sans nucléosides en cas d'hyperlactatémie
- adaptation des posologies des IP ou des INNTI en cas de surdosage
- prise en charge du syndrome métabolique en cas de stéatohépatite

La toxicité hépatique n'est pas la seule manifestation d'effets indésirables observés avec les antirétroviraux. En fonction de la classe d'antirétroviraux, on retrouve d'autres effets indésirables. En effet, il a été observé un risque de tubulopathie sous Ténofovir ; gynécomastie sous Efavirenz ; effets sur la thymie sous Efavirenz et Etravirine. (Massip, 2008). Ces effets indésirables, s'ils sont constatés, doivent faire l'objet d'une prise en charge en tenant compte des comorbidités du patient. Une réévaluation de la balance bénéfice/risque est souhaitable afin de faire le meilleur choix possible pour le patient. Un autre motif de réadaptation du traitement antirétroviral, ne concerne que les femmes séropositives en âge de procréer : la grossesse.

3.4 La grossesse

Avant l'instauration d'un traitement antirétroviral chez la femme en âge de procréer, il est important de l'interroger sur un éventuel désir de grossesse. En effet, le choix de la trithérapie varie selon que la patiente soit sous contraception ou qu'elle soit disposée à avoir un enfant une fois le traitement mis en place. Une autre raison de considérer la question du désir de grossesse, est la baisse de la fertilité avec l'âge. On estime qu'avant 35 ans, la fertilité des femmes infectées est identique à celle des femmes non infectées. (Karmochkine, 2014). L'objectif du traitement chez la femme en âge de procréer est de permettre la conception sans risque de transmission du virus ni à son partenaire (cas d'un couple sérodifférent) ni au fœtus. En cas désir

affirmé de grossesse, l'équipe médicale doit s'assurer de l'absence de risque connu de tératogénicité des molécules de la trithérapie que suit la patiente.

En règle générale une femme n'ayant pas de désir de grossesse ou sous contraception, bénéficie de la trithérapie recommandée pour la population générale. En revanche, une femme qui manifeste son désir de grossesse doit faire l'objet d'une attention particulière quant au choix de la trithérapie à lui prescrire. Cela s'explique par la toxicité et la tératogénicité de certaines molécules composant la trithérapie antirétrovirale. Il faut donc les éviter chez la femme en cas de situations à risque de grossesse. Le cas récent du dolutégravir (inhibiteur de l'intégrase) en est une parfaite illustration. Dans sa parution de mai 2018, le rapport Morlat en fait état. Un signal sur le risque potentiel de non fermeture du tube neural lié à la prise de dolutégravir en début de grossesse est issu d'une grande étude observationnelle au Botswana ; une analyse préliminaire réalisée au printemps 2018 a identifié 4 cas d'anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) parmi 426 enfants nés de mères traitées par une combinaison d'antirétroviraux contenant du dolutégravir et débutée avant la conception. (Blanc et al., 2018). Le tube neural est la base de la moelle épinière, du cerveau, de l'os et des tissus qui l'entourent. Les anomalies du tube neural se produisent lorsque le tube neural ne se ferme pas complètement ; cette formation a lieu entre 0 et 28 jours après la conception, c'est-à-dire avant que la plupart des femmes n'aient reçu la confirmation qu'elles sont enceintes. (Roncier, 2018). Par conséquent, il est depuis peu, recommandé de rechercher systématiquement une grossesse avant de débuter un traitement par dolutégravir chez une femme en âge de procréer.

Chez les femmes qui tombent enceinte en cours de traitement antirétroviral, le raisonnement reste le même, à savoir qu'il faut remplacer sans délai le Raltégravir par un autre antirétroviral toléré sans risque pour la grossesse. Il existe également un risque tératogène avec l'Efavirenz. Les

experts français réaffirment que l'Efavirenz doit être remplacé en raison de son potentiel tératogène par un IP/r le plus tôt possible au premier trimestre. (Blanc et al., 2018). La stratégie de référence dans ce cas de figure est l'association de deux INNTI et un IP/r. (Blanc et al., 2018).

PARTIE 2

GENERALITES SUR LES RCP

I. HISTOIRE DE LA MISE EN PLACE DE LA RCP

1.1 Définition de la RCP

Les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) regroupent des professionnels de santé de différentes disciplines dont les compétences sont indispensables afin de décider de la meilleure prise en charge des patients. (HAS, 2017). Ils se basent sur les recommandations en vigueur et sur l'histoire thérapeutique du patient pour prendre leur décision. Au cours des RCP, les dossiers des patients sont discutés de façon collégiale c'est-à-dire par l'ensemble des participants. La décision prise est tracée, puis soumise et expliquée au patient lors de sa prochaine consultation avec son médecin référent. (HAS, 2017). La RCP a pour objet d'assurer à chaque patient une prise en charge conforme aux recommandations de bonnes pratiques. Soit le patient entre dans un protocole formalisé, soit, lorsque son cas le justifie, soit il fait l'objet d'une analyse bénéfice/risque des différentes prises en charge possibles par les médecins des spécialités concernées. Les décisions sont collégiales et peuvent concerner n'importe quel aspect d'un cas : (Solé, 2018).

- établissement d'une stratégie diagnostique,
- validation du diagnostic,
- établissement d'une stratégie de prise en charge initiale ou secondaire,
- voire décision de stratégie palliative.

1.2 Origine de la RCP

Les RCP ont vu le jour au début des années 2000 avec le premier Plan Cancer destiné à optimiser et à standardiser la prise en charge des patients atteints de cancer. (Solé, 2018). Dès lors, elles ont été adoptées et appliquées par beaucoup d'autres domaines de la médecine, en particulier chez les

patients présentant une maladie chronique grave ou complexe. (Solé, 2018). Le but du jeu est de rassembler les professionnels de santé participant à la prise en charge d'un patient en vue d'optimiser la démarche diagnostique et thérapeutique, réduire les inégalités de prise en charge, et permettre l'accès aux thérapeutiques innovantes. (Solé, 2018). La RCP requiert une organisation rigoureuse afin d'assurer sa pérennité. (Solé, 2018). Pour l'heure, ces RCP n'ont d'existence légale qu'en oncologie mais les autorités de santé souhaitent les développer dans les autres domaines. Les maladies rares chroniques sont de très bonnes candidates au développement des RCP car leur prise en charge n'est pas toujours bien codifiée. Cela permet au patient d'accéder à des techniques diagnostiques ou thérapeutiques coûteuses et complexes ne relevant pas des réseaux de soins courants et dont la prise en charge par les caisses de Sécurité sociale ne pourrait pas se faire sans cela. (Solé, 2018).

En oncologie, la RCP s'impose pour la prise de décision concernant tous les malades et se déroule dans un établissement de santé, un groupement d'établissements de santé, un réseau de cancérologie ou dans le cadre des centres de coordination en cancérologie. La concertation pluridisciplinaire dans la prise en charge initiale d'un patient atteint de cancer est un élément spécifique, garant de la qualité de la prise en charge ultérieure. (HAS, 2017). Un des objectifs du plan cancer 2003 était de faire bénéficier l'intégralité des nouveaux patients atteints de cancer d'une réunion de concertation autour de leur dossier. (HAS, 2017).

Dans les autres disciplines, notamment pour des prises en charge complexes (par exemple : insuffisance respiratoire chronique grave, sclérose en plaques, chirurgie bariatrique et en ce qui nous concerne, l'infection par le VIH…) il est nécessaire que soient représentées toutes les disciplines indispensables pour le diagnostic et pour le traitement.

1.3 Organisation d'une RCP

La législation stricte ainsi que le mode d'organisation des RCP oncologie ont inspiré les RCP hors oncologie. D'entrée, il est important de fixer des objectifs clairs à la RCP afin que les participants soient réguliers et que la RCP se pérennise. Les éléments suivants doivent donc être précisés (Solé, 2018):

- **Titre de la RCP** : Il précise le domaine de la RCP. Il peut être large de type « RCP d'endocrinologie » ou bien plus étroit comme « RCP diabète de type 2 » ou encore « RCP VIH » selon les objectifs fixés,
- **Définition du périmètre de la RCP** en termes d'ouverture : il peut être limité à un service, un pôle, un établissement ou au contraire ouverte à des professionnels extérieurs,
- **Définition des intervenants** :
    - un coordonnateur qui organise et anime les réunions,
    - les médecins représentant chacune des spécialités nécessaire au caractère pluridisciplinaire de la RCP : neurologues, neurophysiologistes, imageurs, pathologistes, généticiens, cardiologues, infectiologues et biologistes dans le cadre de la RCP VIH,
    - les autres professionnels de santé concourant à la prise en charge du patient : psychologues, kinésithérapeutes, assistantes sociales, infirmier(e) diplômé(e) d'état (IDE)…
- **Définition de la périodicité des réunions et de leur durée maximale :** Une réunion peut avoir lieu 2 fois par mois par exemple. La durée doit tenir compte du niveau de concentration des participants au fil du temps. Elle peut être fixée à 2 heures par séance.

- **Définition des critères de sélection des dossiers étudiés** : problématique diagnostique, thérapeutique ou intérêt d'enseignement à la communauté par exemple, grossesse dans le cadre des RCP VIH par exemple

Il est recommandé de s'appuyer sur un secrétariat efficace pour :

- organiser et planifier les réunions plusieurs mois à l'avance afin que les participants puissent se libérer,
- communiquer aux professionnels le planning des RCP
- s'assurer de la disponibilité des locaux, ce qui est particulièrement important pour des RCP multisites qui utilisent par exemple des moyens de visioconférence,
- établir la liste des dossiers à analyser en lien avec le coordonnateur,
- assurer la traçabilité du compte rendu de RCP dans le dossier patient (papier ou électronique) ainsi que sa diffusion.

Au début de la réunion, chaque participant signe dans la liste d'émargement à disposition. Au cours de la RCP, chaque dossier est discuté selon quatre étapes :

1. présentation du cas par son médecin référent,
2. discussion du cas entre professionnels,
3. décision collégiale ou non,
4. rédaction du compte rendu qui peut se faire en cours de séance ou rapidement après par le secrétaire de séance. Ce compte rendu est intégré au dossier médical et peut être communiqué aux autres professionnels comme le médecin traitant. Il doit systématiquement tracer :

- la date de la réunion,
- le nom et la qualité des intervenants,
- la décision de la RCP et éventuellement les alternatives possibles,
- les références scientifiques utilisées si possible,
- le nom du médecin référent qui sera chargé du suivi de la décision.

Il est possible que tous les participants à la RCP ne soient pas présents physiquement dans la pièce. En effet, même s'il est plus facile d'organiser une RCP avec tous les intervenants au même endroit, il est possible de faire des « RCP connectées » par visioconférence ou en utilisant des techniques de type *webex*. Cela nécessite un système sécurisé de partage du dossier médical afin que tous les participants aient accès aux mêmes informations tout en préservant la confidentialité des données. (Solé, 2018).

Si le médecin référent du patient n'applique pas la décision de la RCP, les raisons doivent être explicitement argumentées et tracées dans le dossier du patient. En plus de la traçabilité du compte rendu dans chaque dossier patient, le secrétariat en charge de la RCP doit tenir un recueil permettant de noter à chaque réunion le nom des participants, celui des patients dont les dossiers sont évalués et la décision prise. Grâce à ces éléments, le responsable de la RCP pourra fournir un rapport d'activité annuel. Pour les RCP VIH en Haute-Normandie, ce rapport est produit par le COREVIH Normandie. Il comprend : (Solé, 2018)

- le nombre de réunions annuelles,
- le nombre de cas discutés,

- les critères de sélection : cas complexes / cas fréquents et/ou pédagogiques,
- l'adéquation des décisions avec les recommandations,…
- la concordance entre les propositions de la RCP et leur application,
- la liste des actions d'amélioration engagées ou finalisées suite à cette RCP (ex : accès à des thérapeutiques innovantes,…).

1.4 Avantages et inconvients de la RCP

L'instauration et la généralisation des RCP ont des conséquences positives pour le patient et pour l'équipe qui le prend en charge. En oncologie par exemple, les RCP ont permis de standardiser les prises en charge et ont amélioré le suivi du patient. (Solé, 2018). Les concertations pluridisciplinaires favorisent la transparence de l'information entre tous les acteurs engagés autour du patient et peuvent servir en cas de contentieux. Les RCP permettent également: (Solé, 2018)

- un diagnostic plus précis, en particulier d'un point de vue moléculaire,
- une amélioration du partage de l'information entre les équipes,
- aux praticiens et chercheurs de confronter leurs idées pour faire émerger des nouvelles études,
- une accélération des recrutements des patients dans les essais thérapeutiques.

Par souci de préservation de la liberté de prescription de chaque praticien, il est nécessaire que la décision soit clairement collégiale et argumentée. Quand les membres de la RCP ne tombent pas d'accord sur la prise en charge, cela doit apparaître dans le compte rendu, ce qui permettra au praticien référent de choisir l'option qui lui semblera la meilleure. En cas de « RCP connectée », il est fondamental de s'appuyer sur l'expertise de la Direction

des Services Informatiques des hôpitaux pour sécuriser les échanges. (Solé, 2018).

II. CAS DE LA RCP VIH EN HAUTE-NORMANDIE

En Haute-Normandie, les RCP sont centralisées à Rouen depuis octobre 2012. En effet les centres périphériques se déplacent ou font passer leurs dossiers vers Rouen. La périodicité de ces RCP, est de deux fois dans le mois à raison d'une le premier mardi du mois et l'autre le troisième vendredi du mois.

Les dossiers présentés sont choisis selon des critères bien définis. Ainsi sont présentés préférentiellement, les dossiers de grossesse, les co-infections, les échecs virologiques, les switch thérapeutiques, les dossiers de patients polymédiqués présentant des risques d'interaction médicamenteuse voir de contre-indication. En moyenne, une dizaine de dossiers sont traités par RCP.

Le travail suivant a été réalisé dans le but de décrire et analyser les données issues des RCP VIH sur la période 2012-2018.

PARTIE 3

RESULTATS

I. PRESENTATION DES RESULTATS

1.1 Epidémiologie: description des patients

Tableau 3 : Caractéristiques des patients dont les dossiers ont été présentés au moins une fois en RCP de 2012 à 2018. H= Homme ; F= Femme

Données	Caractéristiques	N=369	
Sexe, n (%)	Homme	200 (54 %)	
	Femme	169 (46 %)	
Age au moment de la première RCP (années)	Moyenne (écart-type)	47 (13)	
	Médiane (min ; max)	47 (16 ; 83)	
Répartition géographique et par sexe, n (%)		Homme	Femme
	France	136 (36,8 %)	53 (14,4 %)
	Afrique occidentale et centrale	33 (8,9 %)	86 (23,3 %)
	Afrique orientale et australe	5 (1,4 %)	7 (1,9 %)
	Asie	0 (0 %)	1 (0,2 %)
	Caraïbes	1 (0,2 %)	2 (0,4 %)
	Moyen orient et Afrique du nord	5 (1,4 %)	0 (0 %)
	Amérique latine	3 (0,8 %)	9 (2,4 %)
	Autres régions	17 (4,6 %)	11 (3 %)
Nombre de passage en RCP par patient, n (%)	1 passage	278 (75 %)	
	2 passages	70 (19 %)	
	3 passages	17 (4,6 %)	
	4 passages	4 (1 %)	

Entre octobre 2012 et juillet 2018, 369 patients séropositifs pour le VIH ont été présentés en RCP en Haute-Normandie. (voir tableau 3). Parmi les 369 patients présentés, 200 sont des hommes et 169 sont des femmes. En pourcentage, cela fait 54 % d'hommes et 47 % de femmes. Le patient le plus jeune présenté est âgé de 16 ans tandis que le plus vieux est âgé de 83 ans. Les âges moyen et médian au moment de la première présentation en RCP sont de 47 ans. En moyenne les patients sont sous la septième ligne de traitement avant leur présentation en RCP. La durée moyenne de l'infection au moment de la première présentation RCP est de 13 ans. Sur les 369 patients présentés, 131 viennent du continent africain soit 38 hommes et 93 femmes.

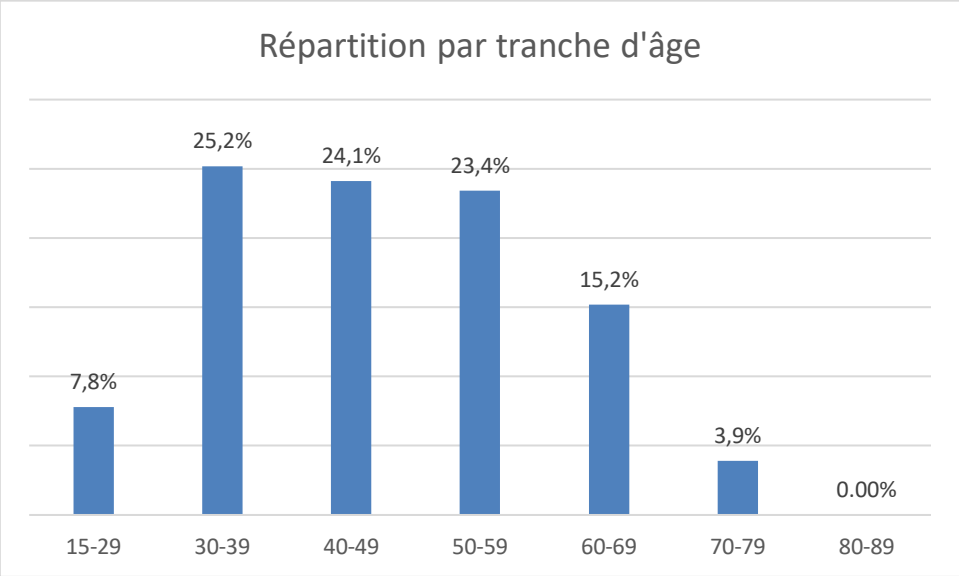
Au rang des patients originaires de la France, on compte 136 hommes et 53 femmes. Ainsi l'Afrique et la France sont les régions géographiques les plus représentées lors des RCP en Haute-Normandie avec respectivement 35 % et 51 % des patients. L'Asie, les Caraïbes et le Moyen Orient sont les régions les moins représentées avec moins de 1 % des patients. Parmi ces 91 patients, 70 ont été présentés 2 fois, 17 ont été présentés 3 fois et 4 patients passés 4 fois. (voir tableau 3). Les principaux motifs de ces passages répétés en RCP sont une inobservance, nécessitant une réadaptation du traitement antirétroviral ; une grossesse nécessitant une surveillance étroite ; une optimisation et une simplification du traitement antirétroviral.

1.2 Epidémiologie : description des 460 dossiers présentés en RCP

1.2.1 Répartition des dossiers par tranche d'âge

Sur les 460 présentations en RCP, la tranche d'âge la plus représentée est celle des 30-39 ans, comptant 116 présentations (25 %) tandis que la moins représentée est celle des 80-89 ans avec un seul membre. Dans la population plus jeune, les 40-49 ans, on compte 111 présentations soit 24 % ; Enfin les

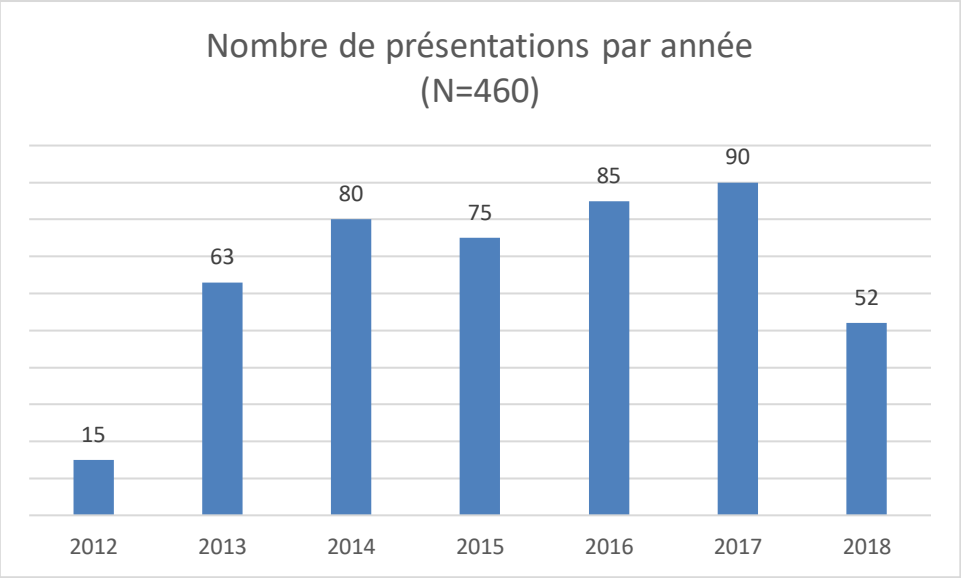
15-29 ans comptent 36 présentations. En ce qui concerne la population âgée, la tranche 60-69 ans représente 70 présentations soit 15 % ; la tranche 70-79 ans compte quant à elle 18 présentations en RCP soit 4 %. Parmi les 369 patients présentés en RCP nombreux sont ceux qui l'ont été à plusieurs reprises et ce pour diverses raisons. Ainsi on a pu constater que 91 patients ont été présentés au moins deux fois sur la période 2012-2018.



Graphique 1 : Répartition par tranche d'âge en pourcentage

1.2.2 Répartition des RCP par année

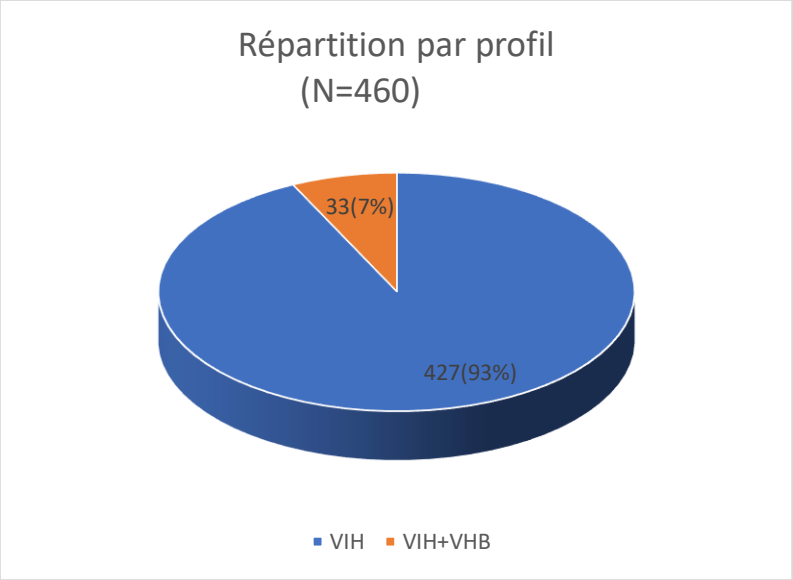
Sur la période 2012-2018 ce sont 460 dossiers qui ont été présentés en RCP en Haute-Normandie. La première année, seuls 15 dossiers ont été présentés puisqu'il s'agissait de l'année de lancement ; De 2013 à 2017 le nombre de dossiers a varié entre 63 et 90 avec un pic à 90 en 2017. Le faible nombre de dossiers enregistrés en 2018, à savoir 52, s'explique par le fait que l'année n'avait pas encore été bouclée au moment de la collecte des données dans le cadre de ce travail.



Graphique 2 : Répartition des présentations par année de 2012 à 2018 (N=460)

1.2.3 Répartition des dossiers par profil de co-infection

Notons que parmi les 460 dossiers présentés en RCP, 427 (93 %) concernent les patients infectés par le VIH seul alors que pour les 33 autres (7 %), il s'agit de co-infections VIH+VHB.



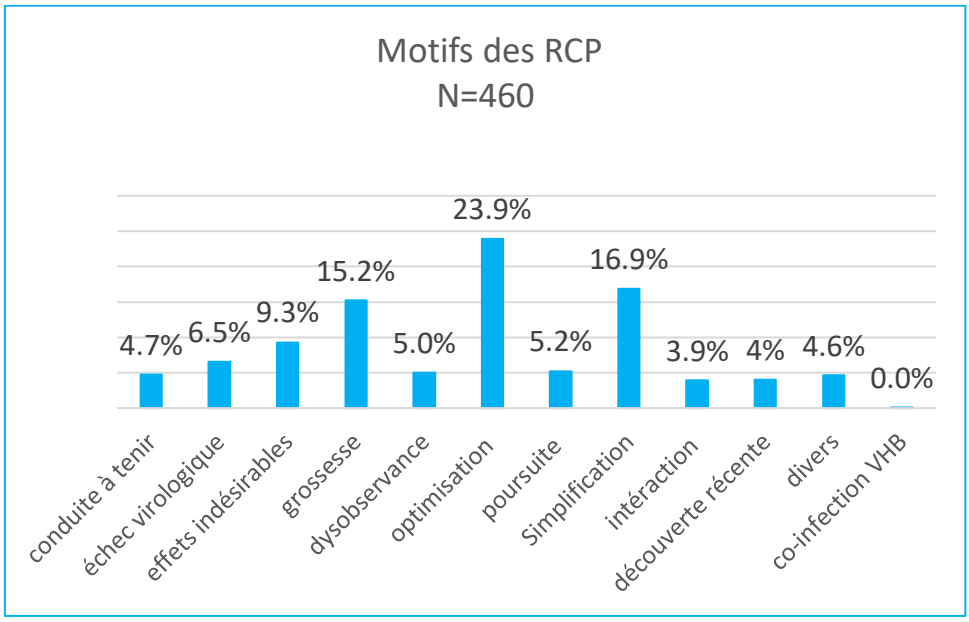
Graphique 3: Répartition des dossiers RCP par profil

1.3 Les motifs de recours aux RCP

Toute RCP concernant un patient VIH+ doit être motivée. Au cours de la période 2012-2018, plusieurs motifs ont été retenus pour organiser une RCP. Nous allons ici les lister puis les définir.

-Optimisation du traitement antirétroviral : Il s'agit de s'adapter au génotype du virus afin de mettre en place le traitement le plus ciblé possible et donc plus efficace. Cela représente le motif le plus récurrent de RCP avec 24 % des motifs totaux.

- Simplification thérapeutique : Cela consiste à réduire le nombre de comprimés pris par le patient sur 24h afin de maximiser son observance du traitement. Il peut s'agir de diminuer le nombre de comprimés par prise de 4 à 3 ou à 2 par exemple. Mais on peut également procéder à une simplification de sorte que le patient n'ait qu'un seul comprimé à prendre chaque jour. C'est ce qu'on appelle le Single Tablet Regimen (STR). Les simplifications représentent 17 % des motifs de RCP sur la période d'étude.



Graphique 4 : Motifs de recours aux RCP

- Grossesse : il y a 3 cas de figure : soit la séropositivité pour le VIH est découverte pendant la grossesse, soit la patiente séropositive pour le VIH en cours de traitement émet le désir de grossesse, soit la grossesse survient de manière inopinée. Dans tous les cas, il est important de prendre la bonne décision en terme de thérapeutique antirétrovirale pour le bon déroulement de la grossesse. Certains médicaments ARV ne sont pas compatibles avec une grossesse. C'est le cas par exemple du Dolutégravir, un inhibiteur de l'intégrase. Ainsi, lorsqu'une femme sous de tels traitements tombe enceinte, il est important de les arrêter pour les substituer par des traitements sans risque pour la grossesse. Il est donc nécessaire de faire une RCP afin de discuter des meilleures options possibles entre professionnels de santé. De plus la femme enceinte VIH+ doit faire l'objet d'une surveillance étroite afin d'éviter la transmission du virus au nouveau-né lors de l'accouchement. La RCP est ainsi l'occasion de décider du mode d'accouchement (voie basse ou césarienne) en fonction de l'évolution de la charge virale autour de la 36ème semaine d'aménorrhée (SA). Si la CV est indétectable à la 36ème SA, une délivrance par voie basse peut être envisagée sans risque de transmission du virus au nouveau-né. La grossesse représente 15 % des motifs de recours aux RCP.

- Effets indésirables liés au traitement : la surveillance et la gestion des effets indésirables (EI) liés au traitement antirétroviral représentent des facteurs essentiels de bonne observance par le patient. En effet, des EI non ou mal gérés peuvent conduire le patient à suspendre son traitement, mettant ainsi sa santé en danger. De plus en cas de reprise du même traitement après une période d'abstention thérapeutique, il existe un risque d'inefficacité qui ne laisse pas d'autre choix que le changement de ligne thérapeutique. Il est donc essentiel de discuter en RCP des dossiers de patients présentant des EI non négligeables afin d'adapter au mieux le TAR. Cela représente 9,3 % des motifs de recours aux RCP.

- Echec virologique : L'objectif du TAR doit être, en toute situation, l'obtention et le maintien d'une CV < 50 copies/ml, ce qui maximalise la restauration immunitaire, minimalise le risque de sélection de virus résistants et réduit la morbidité associée au VIH.(Blanc et al., 2016). L'échec initial se définit comme la persistance d'une CV > 50 copies/ml au-delà de 6 mois après l'instauration du traitement. Néanmoins, le délai pour l'obtention d'une CV indétectable est d'autant plus long que la CV à l'instauration du traitement est élevée et dans certaines situations, le délai acceptable pour l'obtention d'une CV indétectable peut être porté à 12 mois, sous réserve d'une CV < 200 copies/ml à 6 mois et d'une cinétique de décroissance régulière(Blanc et al., 2016). Il apparaît donc clairement qu'un patient séropositif VIH se trouvant en échec virologique doit faire l'objet d'une RCP. Ce sera ainsi l'occasion pour les praticiens qui le suivent d'émettre des hypothèses sur la cause de cet échec et demander les analyses nécessaires. En cas d'oublis de prise répétés du patient par exemple, un dosage sanguin des molécules composant la trithérapie suffit à le constater. A l'issue de la RCP une décision collective concernant les modifications à apporter au TAR sera prise et discutée par la suite avec le patient lors d'une consultation. L'échec virologique représente 6,5% des motifs de recours.

- Reprise d'un traitement antirétroviral : ce motif a été retrouvé dans 5.2 % des RCP.

- Dysobservance ou inobservance : l'inobservance thérapeutique se définit par l'absence d'adéquation entre le comportement du patient et la prescription médicale. Concrètement cela se traduit par un oubli de prise, une prise à une heure inadaptée, une prise à jeûn au lieu d'une prise lors d'un repas pour certaines molécules comme le Ténofovir par exemple etc.. Il existe trois conséquences majeures à l'inobservance à savoir la morbidité, la surmortalité et le surcoût économique. Dans le cadre de l'infection par le VIH, une

dysobservance peut mener à une inefficacité du traitement notamment en raison des mutations du VIH. On estime qu'au-delà d'un oubli par mois, le risque d'inefficacité du TAR est important. L'inobservance thérapeutique représente 5 % des motifs de RCP.

- Conduite à tenir : cette section comporte divers éléments tels que le suivi et le traitement post-exposition d'un nouveau-né dans le cadre d'un accouchement avec une mère VIH+ ; le choix de la voie de délivrance en fonction de la charge virale dans le cadre d'une grossesse ; la recherche d'une résistance par séquençage ; le choix d'une prophylaxie anti toxoplasmose etc..

Cela représente dans cette étude 4.7 % des motifs de RCP.

-Découverte récente : En 2017, le nombre de personnes en France ayant découvert leur séropositivité est de 6424.(Sida Info Service, 2019). 12 % des personnes sont âgées de moins de 25 ans. Leur part est plus élevée chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (16 %) que chez les hétérosexuels (9 %).(Sida Info Service, 2019). La part des 50 ans et plus continue à augmenter (de 19 % en 2010 à 22 % en 2017). La moitié des découvertes de séropositivité (52 %) ont concerné des personnes déclarant n'avoir jamais été testées auparavant.(Sida Info Service, 2019). Sur la période 2012-2018, 4 % des motifs de RCP VIH en Haute-Normandie sont des cas de découverte récente de l'infection par le VIH. Les patients concernés sont pour la plupart des hommes. Ils sont âgés de 16 à 72 ans et sont pour la grande majorité originaire d'Afrique.

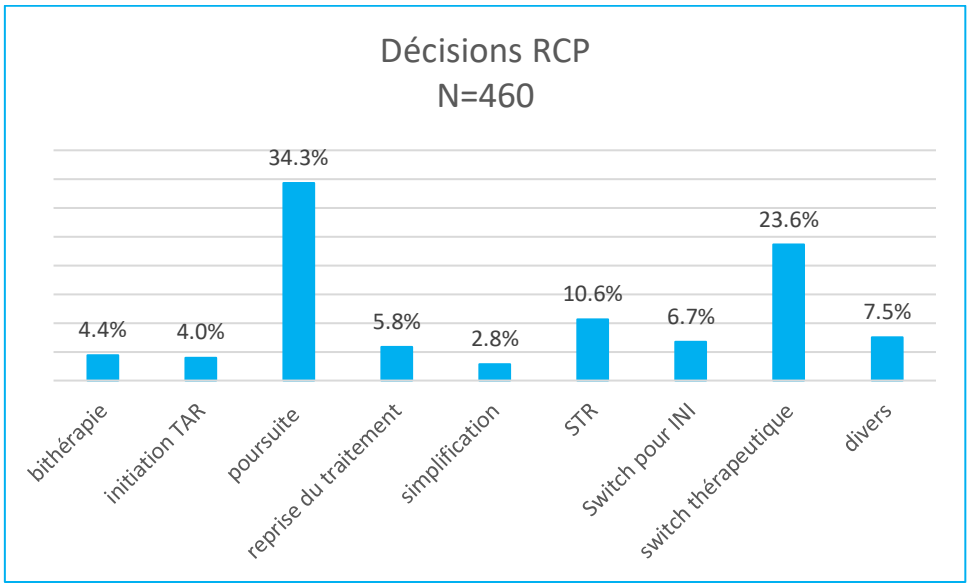
-interaction médicamenteuse : c'est un problème majeur auquel sont confrontés les prescripteurs en raison du terrain souvent polypathologique des patients VIH+. Avec une co-infection VIH/VHC par exemple, il est crucial de veiller à ce que le traitement anti VHC n'influe pas de façon significative sur l'efficacité du TAR. Il en est de même pour le traitement des autres co-

pathologies telles que l'hypertension artérielle (HTA), le diabète, les maladies infectieuses etc… ; ce motif compte pour 4 % des motifs totaux de RCP.

- Co-infection : cela signifie que le malade vit avec plus d'une infection à la fois, ce qui implique un traitement et un suivi médical particuliers. Dans le cadre de cette étude, seules ont été retenues les co-infections VIH+VHB. L'infection par le VIH aggrave l'histoire naturelle et le pronostic de l'hépatite B. (Blanc et al., 2017). Concrètement, le risque de passage de la forme aiguë à la forme chronique est multiplié par 5 ; il y a une progression plus rapide de la fibrose du foie vers un stade sévère et donc un risque augmenté de cancer du foie. En revanche, l'hépatite B n'a pas d'influence sur l'évolution de l'infection par le VIH. Dans le cadre de cette étude la co-infection VIH+VHB correspond à 0.004 % du nombre total des motifs de recours aux RCP.

-Divers : c'est une catégorie à part comprenant différents items trop peu fréquents individuellement pour former une catégorie à eux seuls. On y trouve : la surveillance d'une hyperlymphocytose, la culture de BK (bacille de Koch), l'adaptation du traitement antirétroviral, l'instauration d'un traitement antirétroviral, l'évaluation des possibilités thérapeutiques etc… cette section représente 4.6 % des motifs de RCP

II. Les décisions prises en RCP



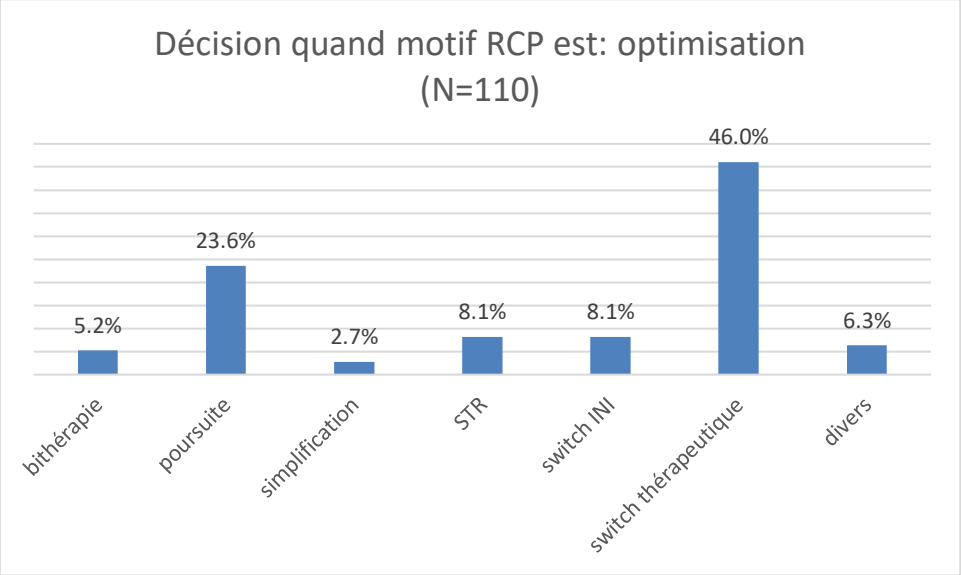
Graphique 5 : Décisions issues des RCP

A l'issue de chaque RCP, une décision collégiale est adoptée par les participants. Sur la période 2012-2018, la décision qui a été le plus souvent adoptée concerne la poursuite du traitement antirétroviral avec 34,9 % des décisions totales. Par ordre de fréquence décroissante on a : la décision de switch thérapeutique avec 23,6 %, la décision de simplification pour STR avec 10,6 %, la catégorie « divers » avec 7,5 %, la décision de switch pour INI avec 6,7 %, la décision de reprise de traitement antirétroviral avec 5,2 %, les décisions de bithérapie et d'initiation de trithérapie antirétrovirale avec respectivement 4,4 % et 4 % des décisions et enfin la décision de simplification thérapeutique hors STR avec 2,8 % des décisions totales sur la période d'étude.

La catégorie de décisions dite « divers » comprend des décisions de RCP trop peu fréquentes pour constituer à elles seules une catégorie à part entière. On y trouve des décisions telles que : avis diagnostique ou thérapeutique en lien avec la maladie VIH, par exemple réalisation d'une PCR EBV, poursuite de l'abstention thérapeutique chez des patients élite contrôleur, ou du fait de

la nécessité d'information insuffisante pour que la RCP se prononce : demande de récupération des antériorités de charge virale VIH-1 et de CD4, refaire ELISA et Western blot chez VIH-1 chez un patient probablement faux positif à l'ELISA, dosage des ARV, validation à postériori d'un switch thérapeutique, validation d'une demande d'ATU pour des ARV injectables chez un patient présentant des problèmes de déglutition, réalisation d'un génotypage et d'un tropisme et réalisation d'une IRM cérébrale de contrôle dans le cadre d'une incertitude diagnostique liée à une toxoplasmose cérébrale, prise d'un avis hématologique dans le cadre d'une suspicion d'immuno-senescence.

- Décision prise en RCP lorsque motif est optimisation.

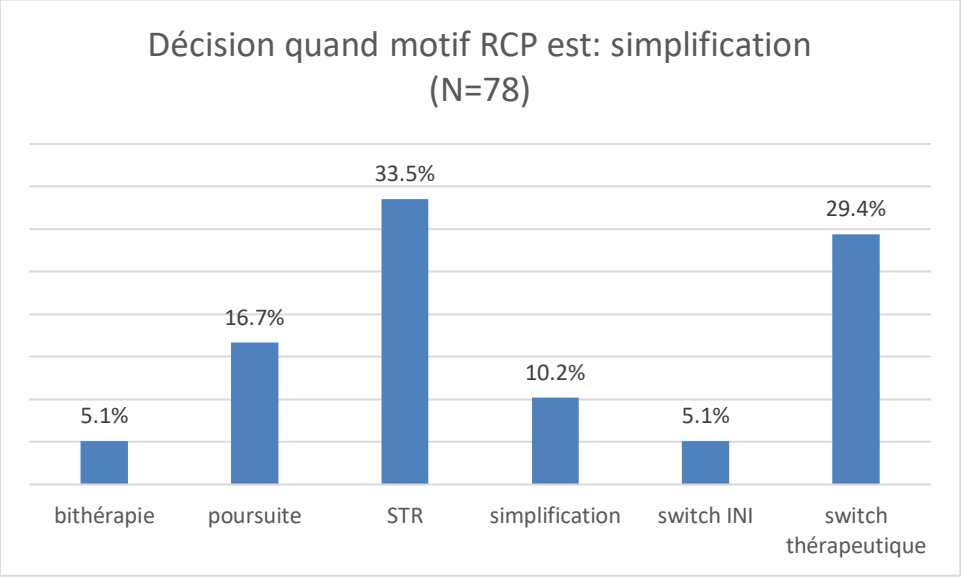


Graphique 6 : Décisions de la RCP lorsque le motif est une optimisation du traitement antirétroviral.

A l'issue des RCP motivées par une optimisation du traitement antirétroviral, la décision de switch thérapeutique hors INI est celle qui a été le plus souvent retenue avec 46 % des décisions totales. Viennent ensuite par ordre décroissant de fréquence : la décision de poursuite du traitement antirétroviral avec 26,6 % ; les décisions de switch pour INI et de

simplification pour STR avec chacune 8,1 % ; la catégorie de décision dite « divers » avec 6,3 %. Cette catégorie regroupe les décisions trop peu fréquentes pour constituer à elles seules une catégorie à part entière. Elle comprend : validation à postériori d'une décision de renforcement thérapeutique par un quatrième agent, surveillance de la charge virale VIH, demande de dosage sanguin des ARV chez une patiente atteinte de cryptosporidiose digestive associée à une malabsorption et validation d'une demande d'ATU pour des ARV injectables chez un patient présentant des problèmes de déglutition. Enfin on a les décisions de bithérapie et de simplification thérapeutique hors STR qui représentent respectivement 5,2 % et 2,7 % des décisions totales pour ce motif de RCP.

- Décision quand le motif est une simplification

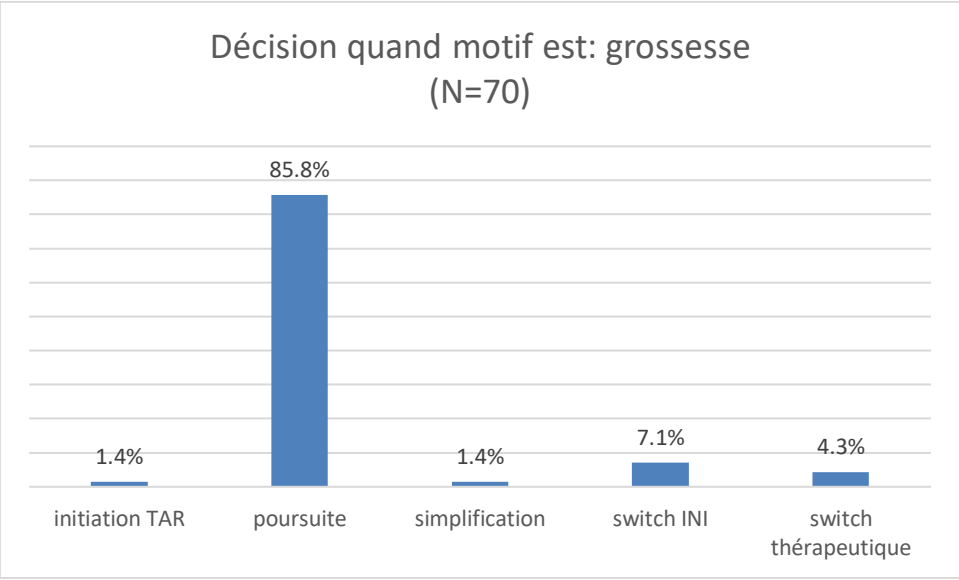


Graphique 7 : Décisions de la RCP lorsque le motif est une simplification thérapeutique.

Au terme des RCP motivées par une simplification thérapeutique, la décision de simplification par STR a été le plus régulièrement choisie avec 33,5 % des décisions totales. Par ordre de fréquence décroissante on retrouve :

la décision de switch thérapeutique hors INI avec 29,4 %, la décision de poursuite du traitement antirétroviral avec 16,7 %, la décision de simplification thérapeutique hors STR avec 10,2 % et enfin les décisions de bithérapie et de switch INI avec chacune 5,1 % des décisions totales pour ce motif de RCP.

- Décision quand le motif est une grossesse

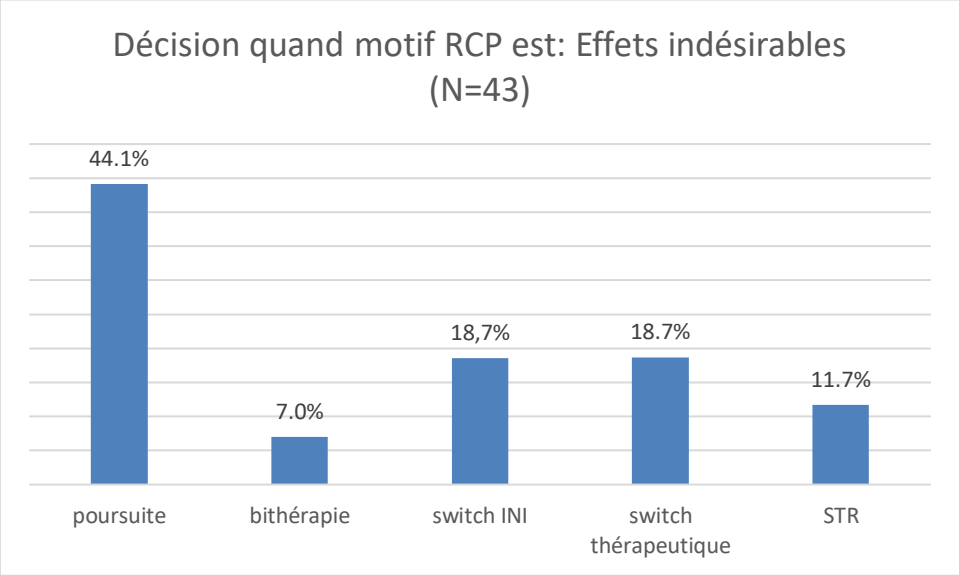


Graphique 8 : Décisions de la RCP lorsque le motif est une grossesse.

Sur la période d'étude, 85,8 % des décisions issues des RCP motivées par une grossesse concernent une poursuite à l'identique du traitement antirétroviral. Viennent ensuite par ordre de fréquence décroissante : la

décision de switch pour INI avec 7,1 %, la décision de switch thérapeutique hors INI avec 4,3 % et enfin les décisions de simplification thérapeutique hors STR et d'initiation d'un traitement antirétroviral avec chacune 1,4 % des décisions totales pour ce motif de RCP.

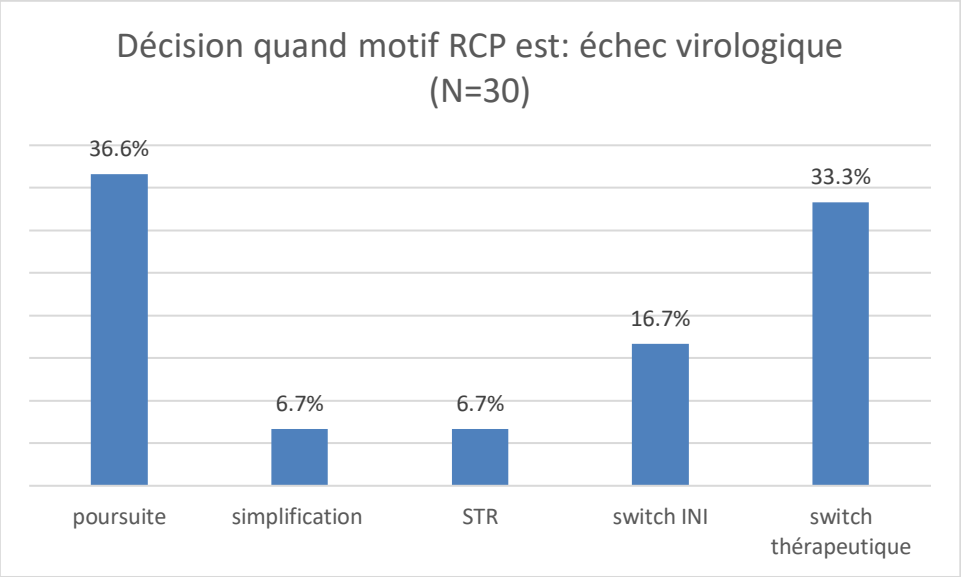
- Décision quand le motif concerne les effets indésirables



Graphique 9 : Décisions de la RCP lorsque le motif concerne les effets indésirables.

En cas de RCP motivée par la survenue d'effets indésirables, la majorité des décisions concerne la poursuite à l'identique du traitement antirétroviral avec 44,1 % des décisions totales. Viennent ensuite par ordre de fréquence décroissante : les décisions de switch pour INI et switch thérapeutique hors INI avec chacune 18,7 % des décisions, la décision de simplification pour STR avec 11,7 % et pour finir la décision de bithérapie avec 7 % des décisions totales pour ce motif de RCP.

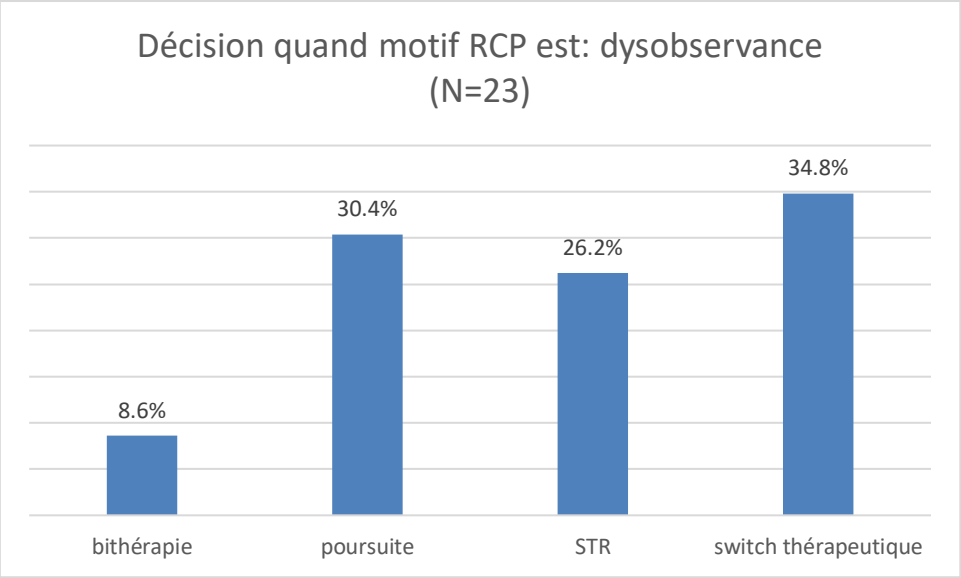
- Décision quand le motif est un échec virologique



Graphique 10 : Décisions de la RCP lorsque le motif est un échec virologique.

Au terme des RCP motivées par un échec virologique, les décisions ayant été retenu le plus souvent sont la poursuite du traitement et le switch thérapeutique hors INI avec respectivement 36,6 % et 33,3 % des décisions. La décision de switch pour INI compte pour 16,7 % et enfin les décisions de simplification thérapeutique hors STR et simplification pour STR avec chacune 6,7 % des décisions totales.

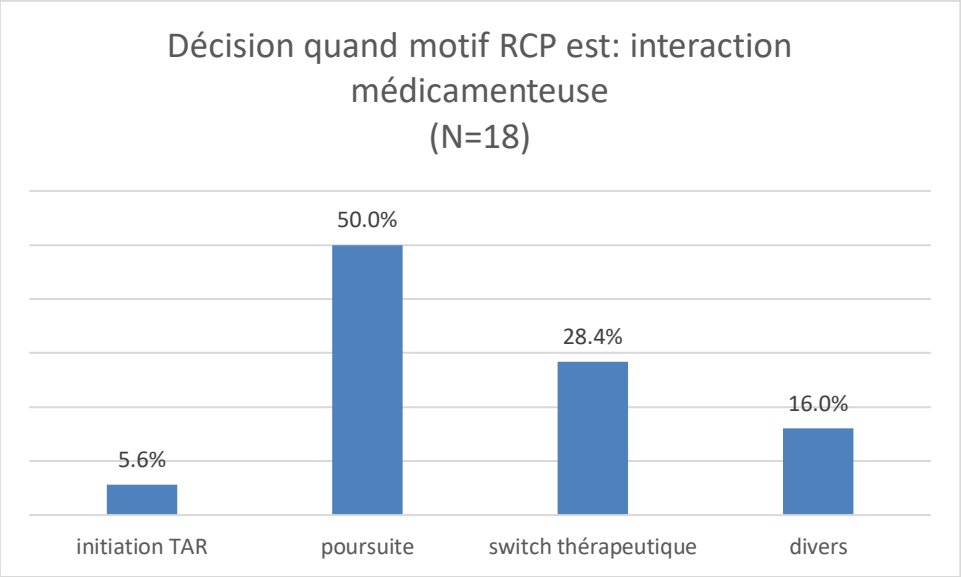
- Décision quand le motif est une dysobservance



Graphique 11 : Décisions de la RCP lorsque le motif est une dysobservance.

En cas RCP motivée par un défaut d'observance du traitement antirétroviral, les décisions qui ont été le plus souvent retenues sont le switch thérapeutique hors INI avec 34,8 % et la poursuite du traitement avec 30,4 % des décisions. La décision de simplification pour STR compte 26,2 %, enfin la décision dé bithérapie a été retenue dans 8,6 % des cas.

➢ Décision quand le motif est une interaction médicamenteuse



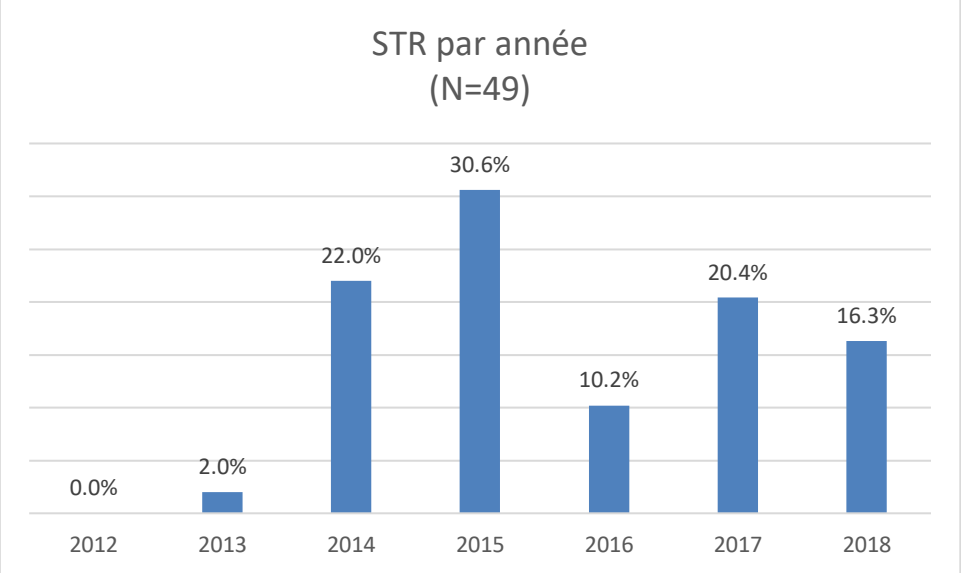
Graphique 12 : Décisions de la RCP lorsque le motif est une interaction médicamenteuse.

A l'issue des RCP motivées par une interaction médicamenteuse, une poursuite du traitement a été décidée dans 50 % des cas. La décision de switch hors INI a été retenue dans 28,4 % des cas. La catégorie de décisions dite « divers » compte pour 16 % et comprend : une décision de changement de contraception orale et une décision d'arrêt d'IP boostés chez une patiente en insuffisance corticotrope. Enfin, 5,6 % des décisions soit 1 cas, concerne une initiation de trithérapie ARV.

Une reprise de traitement a été décidée dans 100 % des RCP motivées par une question de reprise de TAR. De même, une initiation de trithérapie antirétrovirale a été retenue dans l'intégralité des RCP motivées par une découverte récente d'infection par le VIH.

2.1 Les décisions de RCP par année : cas particuliers de la simplification pour STR et du switch pour INI

2.1.1 Simplification pour STR par année



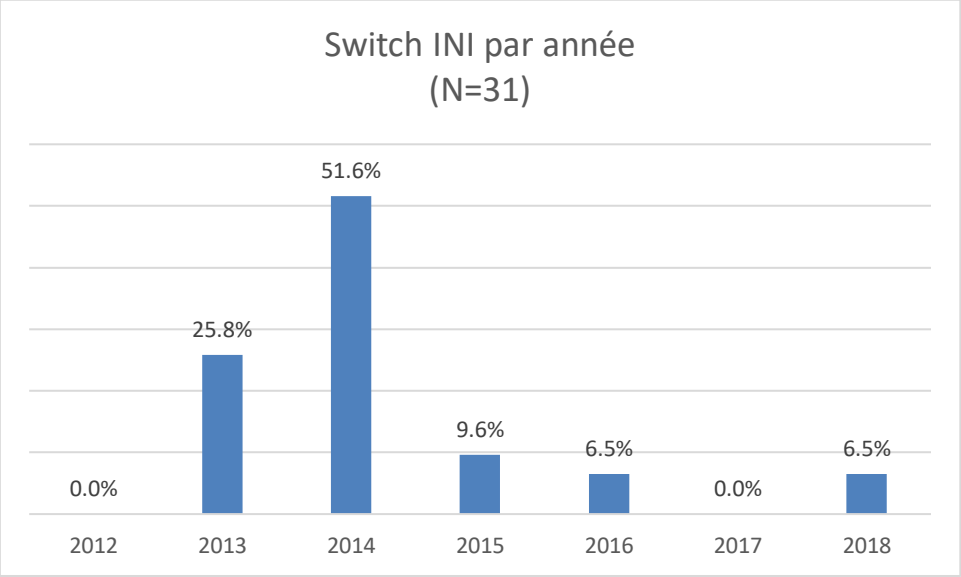
Graphique 13 : Choix de STR par année.

En ce qui concerne les choix de STR par année, la moyenne sur la période 2012-2018 est de 7 par an (minimum 0 et maximum 15). On peut constater que c'est en 2015 qu'ils sont le plus souvent revenus avec 15 cas soit 30,6 % du total de cette décision. En 2014 et 2017, il y a eu respectivement 11 et 10 choix de STR, correspondant respectivement à 22 % et 20,4 % du total de ces décisions. Ces trois années sont celles ayant eu le plus grand nombre de décisions portant sur une simplification par STR. Aucune décision de ce type n'a été enregistrée en 2012. Cela s'explique par le très faible nombre de RCP cette année-là étant donné qu'il s'agissait de l'année de lancement. D'une manière générale, on remarque que le nombre de dossiers RCP n'influe pas sur la décision du choix de simplification pour STR. En effet, l'année 2017 qui est celle avec le plus grand nombre de RCP (voir graphique 4) n'est pourtant pas celle avec le plus grand cas de choix de STR.

De même, avec 63 RCP, l'année 2013 n'a enregistré qu'un seul cas de choix de STR alors qu'en 2018, au bout de 52 RCP il y en a eu 8.

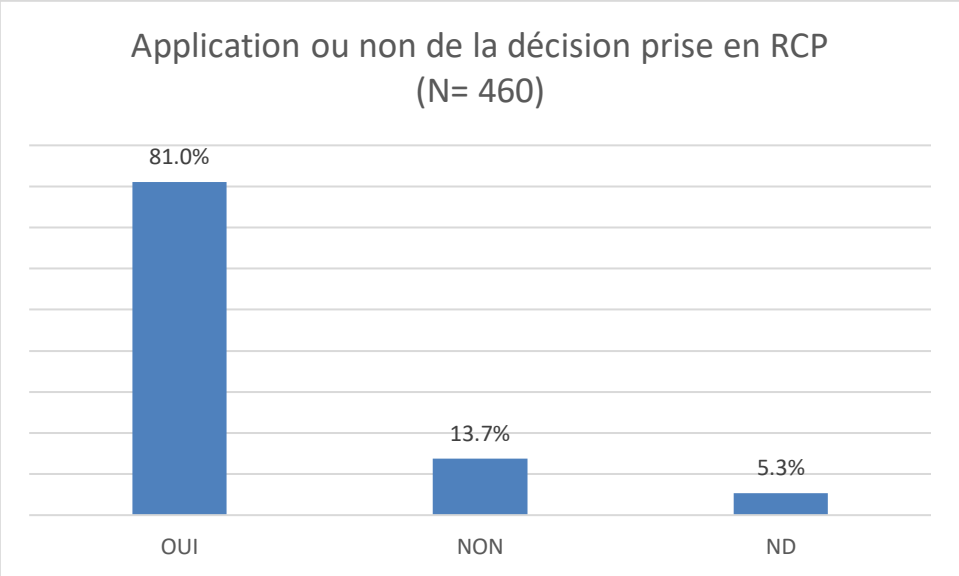
2.1.2 Switch par INI par année

En ce qui concerne les décisions de switch vers INI par année, notons que c'est en 2014 qu'il y en a eu le plus avec 16 cas sur 31. Cela représente 20 % des décisions totales de RCP cette année-là soit 51,6 % du total de ce type de décision. Vient ensuite l'année 2013 avec 8 décisions de switch vers INI, correspondant à 13 % des décisions totales de RCP sur l'année soit 25,8 % de l'ensemble de cette décision. Les années 2012 et 2017 n'ont enregistré aucune décision de ce type.



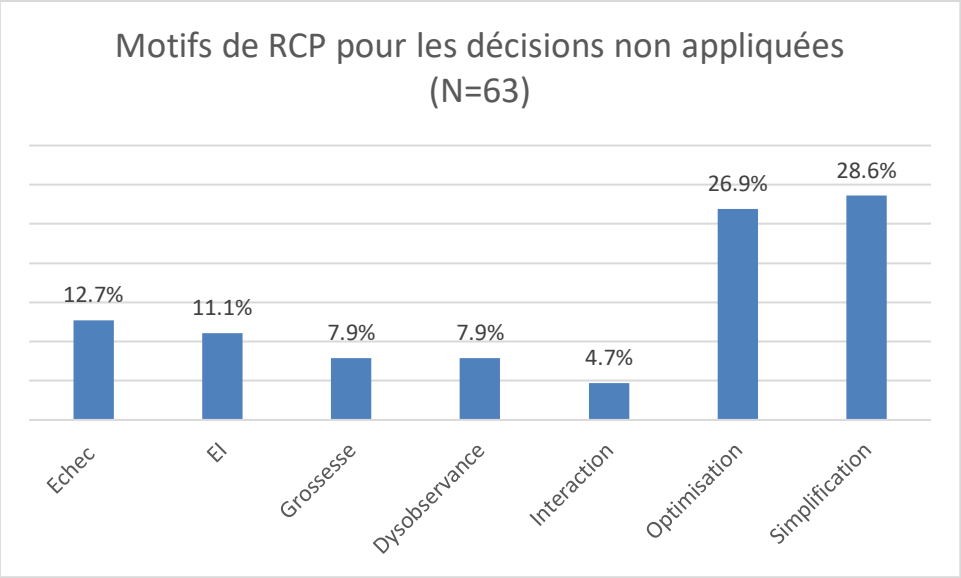
Graphique 14 : Switch par INI par année

2.2 Application de la décision



Graphique 15 : Application ou non de la décision de la RCP.

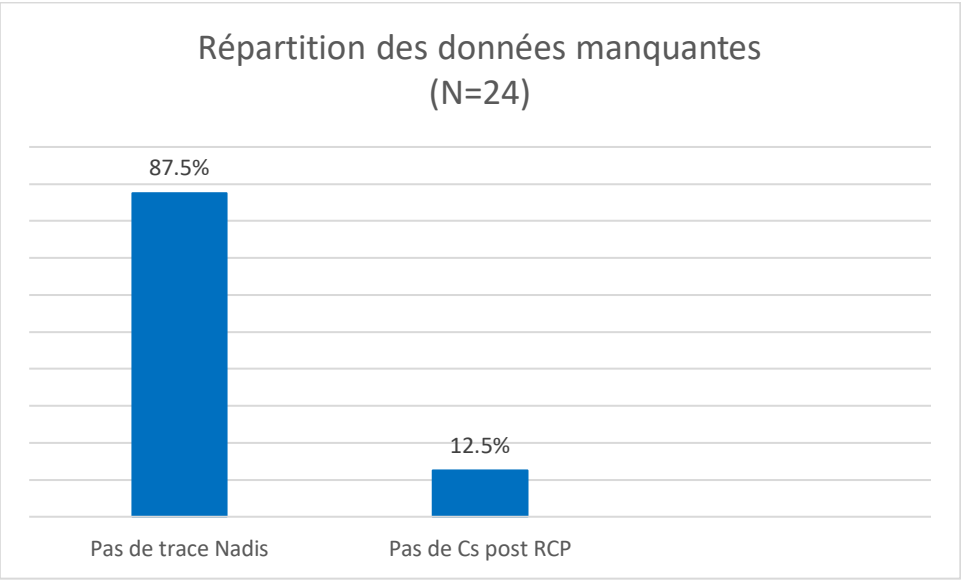
A l'issue des RCP sur la période 2012-2018 en Haute-Normandie, sur les 460 décisions prises, 373 soit 81 % ont été appliquées, 63 soit 13,7 % ne l'ont pas été. Enfin, pour 5,3 % d'entre elles, nous n'avons pas pu déterminer s'il y a eu application ou non. (ND= non déterminé).



Graphique 16 : Motif des RCP dont la décision n'a pas été appliquée.

Avec respectivement 28,6 % et 26,9 %, la simplification et l'optimisation thérapeutique sont les motifs de RCP les plus retenus en cas de non application de la décision prise. Les autres motifs sont les suivants : échec virologique, effet indésirable, grossesse, dysobservance et interaction médicamenteuse.

2.3 Explication des données manquantes de l'application de la décision RCP

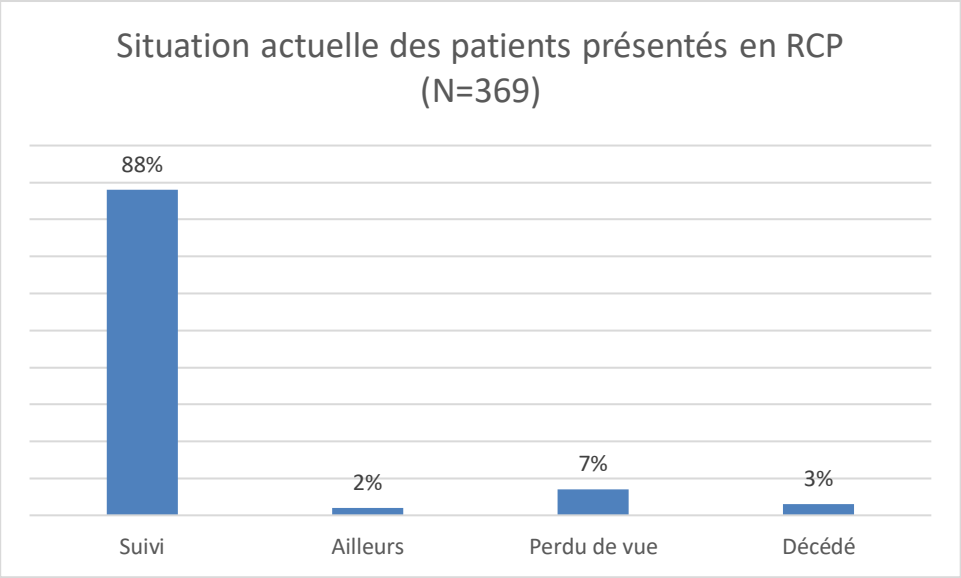


Graphique 17 : Répartition des données manquantes.

Nous n'avons pas retrouvé de trace des RCP dans Nadis pour 87,5 % données manquantes à propos de l'application ou non de la décision prise en RCP. Pour 12,5 % nous avons remarqué qu'il n'y a pas eu de consultation après la RCP donc pas moyen de savoir si application ou non de la décision. Une explication pourrait être que certains patients n'ont pas été revus après la RCP. En effet, étant donné qu'ils sont vus tous les six mois, la décision n'aurait pas encore été appliquée.

2.4 Situation actuelle des patients présentés en RCP

Les 369 patients présentés en RCP sur la période 2012-2018, ont connu différents sorts avec le temps. Ainsi, 326 patients soit 88 % sont régulièrement suivis sur le plan médical en Haute-Normandie. 26 patients soit 7 % sont perdus de vue et il n'y a aucune nouvelle de leur suivi thérapeutique. 8 patients soit 2 % sont suivis ailleurs qu'en Haute-Normandie pour des raisons diverses. Enfin, comme cela peut être encore malheureusement le cas aujourd'hui, 9 patients représentant 3 % du total sont décédés. Ces patients décédés sont exclusivement des hommes originaires de la France pour six d'entre eux, les trois autres étant d'origine africaine. Ils étaient en moyenne à leur septième ligne de traitement. Ils avaient été présentés en RCP pour divers motifs dont notamment une inobservance, un échec virologique et une optimisation de leurs traitements.



Graphique 18 : Situation actuelle des patients présentés en RCP.

PARTIE 4

DISCUSSION DES RESULTATS

I. EPIDEMIOLOGIE

En ce qui concerne la répartition par tranche d'âge, nous avons compté 19 % de patients âgés de 60 à 79 ans sur la période d'étude. Cette donnée rejoint celle du COREVIH qui a publié qu'en 2017, la moitié des PVVIH en Normandie était âgée d'au moins 50 ans (Unal, 2017). Il faut noter qu'au sein de cette classe d'âge, certains patients, ont été dépisté il y a environ 20 ans. Cela montre bien que l'infection par le VIH est devenue une maladie chronique et démontre l'efficacité des thérapeutiques antirétrovirales sur le long cours. Ce vieillissement de la PVVIH pose la question de la gestion des comorbidités et des interactions avec les co-médications.

Chez d'autres en revanche, l'infection a été découverte au-delà de 50 ans. En 2016 par exemple, 20 % des découvertes de séropositivité en France ont touché les plus de 50 ans.(Roncier, 2016). Il faut comprendre par là que les campagnes de dépistage ne doivent exclure aucune classe d'âge. En effet ces campagnes sont surtout orientées vers les plus jeunes et les plus âgés se sentent moins concernés. Cela peut conduire à un dépistage tardif de l'infection dans cette population. De plus, d'après le Center for Disease Control and Prevention (CDC) américain, l'évolution de l'infection vers le stade sida se fait d'autant plus rapidement que l'âge est avancé. (Janssen, 2014).

Notre étude a montré que toutes origines confondues, il y a eu 200 hommes présentés pour 169 femmes. Parmi les personnes nées en France nous avons enregistré 136 hommes et 53 femmes. Cela emmène à se poser la question du ratio homme/femme dans l'incidence et la prévalence de l'infection par le VIH en Haute-Normandie. Sur le plan régional, 65 % des PVVIH en 2017 étaient des hommes et 68 % des nouvelles découvertes également. (Unal, 2017). De même sur le plan national, depuis quelques années, environ 69 % des découvertes de séropositivité concernent des

hommes. (Roncier, 2017). On peut ainsi constater que les données régionales et nationales concernant le sexe ratio dans l'infection par le VIH se rejoignent.

Nous avons aussi vu que la durée moyenne de l'infection au moment de la toute première présentation en RCP est de 13 ans, correspondant en moyenne à la 7ème ligne de traitement antirétroviral. Cela reste logique étant donné que l'instauration de la RCP VIH est très récente (octobre 2012), les patients ne pouvant pas en bénéficier par le passé. Cela pose un problème complexe de thérapeutique.

En ce qui concerne l'origine géographique, nous avons pu observer que 51 % des patients présentés en RCP sont originaires de la France. Cette donnée rejoint les publications régionales qui ont montré que 45 % des nouvelles découvertes d'infection par le VIH en 2017 en Normandie ont touché des nationaux. (Unal, 2017). Les 49 % restants sont originaires de continents différents : Europe, Afrique, Asie, Amérique. Remarquons qu'après la France, l'Afrique subsaharienne est la deuxième région la plus représentée avec 35 % des patients présentés sur la période d'étude. Une fois encore, cette donnée est appuyée par les publications régionales normandes de 2017 qui ont révélé que 32 % des nouvelles infections par le VIH ont été déclarées chez des patients originaires d'Afrique subsaharienne. (Unal, 2017).

1.1 Les motifs des RCP

Le motif de RCP qui est revenu le plus souvent est l'optimisation du traitement antirétroviral avec 24 % des motifs totaux sur la période d'étude. L'optimisation consiste à adapter le traitement en correspondance stricte avec les besoins du patient. Cette optimisation est nécessaire que ce soit en cas de succès ou d'échec virologique. En cas de succès virologique par exemple, cela peut se traduire par une décision de switch thérapeutique pour simplification ou allègement (voir définition ci-après). Selon le rapport Morlat, de plus en

plus de switch se font chez des patients en succès virologique. (Blanc et al., 2017). La décision dans cette situation doit prendre en compte le bénéfice du patient et son confort en ce qui concerne la réduction du nombre de comprimés ou du nombre de prises par semaine ou du nombre de molécules actives. Cette habitude emmène à s'interroger sur une éventuelle réduction des possibilités thérapeutiques en cas d'échec virologique ultérieur. D'un autre côté, en cas d'échec virologique notamment avec identification de mutations de résistance au niveau du VIH, l'optimisation consistera à adapter le traitement au génotype du virus.

La question de la simplification thérapeutique est le 2eme motif de tenue de RCP avec 17 % des motifs totaux. Pour rappel, la simplification ou allègement consiste à prendre des mesures telles que la diminution du nombre de prise par jour en passant à un STR par exemple ; la diminution du nombre de comprimés par jour ; la diminution du nombre de molécules actives en passant d'une trithérapie à une bithérapie par exemple. La fréquence de ce motif se conçoit lorsqu'on sait que les besoins de réduction du nombre de comprimés, de prise, de dose et de molécules sont récurrents au cours de la prise en charge thérapeutique des patients séropositifs pour le VIH. (Blanc et al., 2017).

Nous avons observé que 15 % des motifs concernent la grossesse. Cela traduit un intérêt majeur accordé au suivi des femmes enceintes vivants avec le VIH en Haute-Normandie. En effet la coordination de la RCP souhaite que toutes les femmes enceintes infectées par le VIH puissent systématiquement être présentées. D'une part, la grossesse est une période de fragilité et une grossesse chez une femme vivant avec le VIH est particulièrement à risque avec un risque d'accouchement prématuré évalué à 15 % soit deux fois supérieur comparé à la population générale. (Blanc et al., 2018). D'autre part, certains ARV ne doivent pas être utilisés chez la femme enceinte en raison de

leur toxicité fœtale. On peut citer pour exemple le Dolutégravir et l'Efavirenz en insistant sur le fait que nous ne disposons à ce jour, que de données partielles et limitées à ce sujet.

L'objectif principal du suivi médical des femmes enceintes porteuses du VIH reste la prévention de la transmission mère-enfant (TME) ce qui contribue à réduire le nombre de nouvelles contaminations. Notons que sur le plan national les données épidémiologiques révèlent que seuls 0,2 % des femmes enceintes sont infectées par VIH, correspondant à 1500 naissances annuelles. (Blanc et al., 2018). Compte tenu de ce dispositif de suivi régulier, Il serait intéressant de connaitre les chiffres à propos du nombre TME annuel dans la région Haute-Normandie, mais cette donnée n'est pas accessible à ce jour. En revanche sur le plan national, il a été constaté 0,3 % de TME sur la période 2010-2015 chez les femmes enceintes sous ARV contre 15 à 20 % en l'absence de traitement. (Blanc et al., 2018). Ces observations démontrent bien l'efficacité des ARV dans la prévention de la TME et justifient le suivi médical rigoureux des femmes enceintes atteintes de VIH. Par ailleurs, nous avons noté que 66 % de ces femmes présentées pour motif de grossesse sont originaires d'Afrique subsaharienne. Cette donnée rejoint celle publiée par les épidémiologistes français en 2014 et qui a montré que sur le plan national, 80 % des femmes enceintes vivant avec le VIH sont originaires d'Afrique subsaharienne. (Blanc et al., 2018).

Les situations d'échec virologique représentent 7 % des motifs de RCP sur la période d'étude. L'échec virologique se définit par une CV supérieure à 50 copies/ml au bout de 6 mois de traitement antirétroviral. (Blanc et al., 2016). Il peut être dû à l'apparition de mutations de résistance dans le génome viral. On appelle résistance, la sélection de quasi-espèces virales portant des mutations dans leur génome et qui répliquent malgré un TAR. (Blanc et al. 2016). Les résistances aux traitements antirétroviraux sont de plus en plus

fréquentes. En effet, une étude en France chez des sujets en échec virologique a montré que plus de 80 % d'entre eux présentaient au moins une mutation de résistance aux ARV. (Martinez et al. 2010). Cette résistance est susceptible de rendre inefficace le traitement, ce qui nécessitera un changement de ligne thérapeutique.

1.2 Les décisions des RCP

Après avoir discuté de chaque dossier, les participants à la RCP prennent une décision. Celle-ci peut être collégiale ou non.

1.2.1 La décision de poursuite du traitement antirétroviral

Sur la période d'étude, c'est la décision de poursuite à l'identique du traitement antirétroviral qui a été majoritairement retenue. Elle représente 34,3 % des décisions totales de RCP sur cette période. Elle a été prise notamment dans 86 % des RCP motivées par une grossesse. Les explications le plus souvent retenues pour une décision de poursuite de traitement en cas de grossesse sont : un traitement récemment instauré, un bilan immuno-virologique correct ce qui réduit le risque d'échec thérapeutique, l'absence de molécules à risque de toxicité pour la grossesse dans le traitement. Rappelons que la RCP est également le moment de décider du mode d'accouchement (voie basse ou césarienne) en tenant compte de la charge virale à 34-36 SA.

La poursuite du traitement a aussi été décidée dans 50 % des RCP motivées par une interaction médicamenteuse. Il s'agissait principalement d'interactions dites mineures c'est-à-dire sans incidence notable sur le traitement du patient. De même, 44 % des RCP motivées par la question

des effets indésirables se sont terminées sur une décision de poursuite du traitement. Nous avons noté diverses explications à cela. Dans certains cas, l'EI a été considéré comme bénin c'est-à-dire sans conséquence majeure sur l'état du patient. Dans d'autres cas, il s'agissait d'une poursuite de traitement dans l'attente d'examens tels qu'un bilan rénal par exemple ou un dosage d'antirétroviraux. Dans d'autres cas encore, il a été question d'éduquer le patient concernant son mode de vie afin de minimiser les EI : sensibilisation à la réduction de la consommation d'alcool chez un patient co-infecté par l'hépatite B par exemple.

La décision de poursuite du traitement a été retenue dans 37 % des RCP motivées par un échec virologique. Cela peut sembler inapproprié de poursuivre un traitement qui ne permet pas d'avoir une CV indétectable au-delà des délais acceptables. Néanmoins, nous avons remarqué que ces décisions ont été prises dans certaines situations particulières. Parfois, la décision de poursuite a été adoptée dans l'attente des résultats de dosage d'ARV. Pour certains patients dont l'échec virologique est dû à un défaut d'observance, il a été convenu une éducation thérapeutique afin d'améliorer l'observance sans changement de ligne de traitement. En effet changer de traitement sans éduquer le patient au sujet de l'observance ne résoudra pas le problème de l'échec virologique puisque la mauvaise observance persistera et conduira à un nouvel échec. Cette décision permet à la fois de sensibiliser le patient à la bonne observance et d'épargner des molécules antirétrovirales. Dans d'autres situations que nous avons relevées, la poursuite du traitement malgré l'échec virologique s'explique par l'absence d'alternative thérapeutique. En d'autres termes, le traitement en cours est le seul efficace pour ces patients et procéder à un changement de ligne serait dangereux pour leur santé.

La poursuite du traitement a été observée aussi dans 30 % des RCP motivées par un défaut d'observance du patient. Il s'agissait d'une poursuite de traitement dans l'attente de contrôles de la CV. Dans d'autres situations il a fallu entreprendre une éducation thérapeutique du patient afin de résoudre le problème d'inobservance.

Une poursuite du traitement a également été adoptée à l'issue de 24 % des RCP motivées par la question de l'optimisation du traitement. Nous avons observé qu'il s'agissait parfois de patients traités depuis peu, dans l'attente des contrôles immuno-virologiques usuels. Dans d'autres situations, le patient s'oppose au changement de sa ligne de traitement, d'où la décision de poursuite. Il s'agit généralement de traitements efficaces chez des patients présentant une bonne adhésion. Leur refus d'optimisation de traitement ne représente donc pas un danger immédiat pour leur santé. Dans d'autres cas, il a été demandé des analyses pharmacologiques telles que le dosage des ARV. Le traitement a donc été poursuivi dans l'attente des résultats. Une décision pourra être prise lors de la RCP suivante.

Enfin la poursuite du traitement a été décidée dans 17 % des RCP motivées par la question de la simplification thérapeutique. En effet au cours de ces RCP, il a été constaté une bonne tolérance du traitement, une absence d'interaction médicamenteuse avec les co-médications du patient. De plus il a parfois été décidé de sensibiliser le patient à la bonne observance de son traitement.

1.2.2 La décision de switch thérapeutique

Nous avons regroupé les décisions de switch thérapeutique en deux catégories distinctes : les switch vers une classe thérapeutique autre que les

INI (switch hors INI) et les switch vers la classe des INI. Nous avons choisi de mettre en évidence la classe des INI car c'est l'une des dernières à avoir été mise sur le marché. (Martinez et al., 2010). Elle est notamment prescrite chez les patients en situation de multi-échec virologique.(Joly et Yeni, 2009).

1.2.2.1 La décision de switch hors INI

Cette décision a été retenue dans 46 % des RCP motivées par la question de l'optimisation du traitement. Nous avons pu remarquer que ces décisions ont été prises après évaluation de la fonction rénale afin de s'assurer que la nouvelle combinaison choisie ne présente pas de toxicité rénale. Il a fallu aussi s'assurer de l'absence d'interaction médicamenteuse avec les co-médications du patient. Une éducation thérapeutique a été décidée pour les patients chez lesquels la décision de switch est fondée sur la mise en évidence d'un défaut d'observance.

Un switch hors INI a été décidé dans 35 % des RCP motivées par une dysobservance. Nous avons remarqué qu'avant de décider d'un switch en situation de dysobservance, une batterie de test est réalisée. En effet un bilan immuno- virologique ainsi qu'un génotypage sont demandés. Le premier permet de savoir si le patient est en succès virologique ou non. Le second informe sur d'éventuelles mutations du VIH, pouvant conduire à une résistance au traitement à venir. Enfin, la mesure phare à adopter en cas de dysobservance est une éducation thérapeutique du patient. C'est un levier important sur lequel l'équipe médicale doit jouer afin de prévenir une récidive pouvant conduire à terme à un échec virologique avec éventuellement inefficacité du traitement.

33 % des décisions de RCP motivées par un échec virologique ont concerné le switch hors INI. En situation d'échec virologique, il faut en

rechercher la cause. Il peut s'agir d'un problème d'observance ou d'un problème lié aux médicaments. (Blanc et al., 2016). Nous avons noté qu'en cas d'échec virologique, un génotypage est réalisé afin de mettre en évidence d'éventuelles mutations dans le génome viral. Pour rappel, ces mutations peuvent être à l'origine d'une résistance au traitement antirétroviral et causer l'échec virologique. Une fois la (les) cause (s) identifiée(s), il faut y travailler que ce soit au niveau de l'observance du patient ou des traitements eux-mêmes. Ainsi, le switch qui est réalisé en aval de ce procédé tient compte de tout cela. Les molécules sont choisies selon que le virus y soit sensible ou non et le patient est sensibilisé et éduqué à une meilleure observance si besoin est.

La décision de switch hors INI a été retenue dans 28 % des RCP motivées par la question de l'interaction médicamenteuse. Il existe différents mécanismes d'interactions médicamenteuses. Ceux qui sont à craindre le plus chez la PVVIH sont l'induction enzymatique et l'inhibition enzymatique. La première entraîne une diminution de la concentration plasmatique des molécules avec baisse de leur efficacité. La seconde produit l'effet inverse de la première. Elle conduit à une augmentation des concentrations plasmatiques des molécules avec risque accru de surdosage et d'effets d'indésirables. (pharmacomédicale.org, 2019). Chez la PVVIH, l'une comme l'autre est à éviter afin de prévenir l'échec virologique et rendre le traitement le plus confortable possible pour le patient. Dans les cas que nous avons observés, la décision de switch a été prise pour des interactions avec une chimiothérapie ou en raison de la présence d'une molécule inductrice du métabolisme.

1.2.2.2 La décision de switch pour INI

Nous avons vu plus haut que la classe des INI est une classe particulièrement intéressante dans la mesure où elle est utilisable à la fois en première intention et chez les patients en situation de multi-échec virologique.

(Joly et Yeni, 2009). On distingue les INI de première génération : Raltégravir et Elvitégravir qui ont une faible barrière génétique au développement d'une pharmacorésistance et les INI de seconde génération qui comptent le Dolutégravir. (Blanc et al., 2016). Nous n'évoquerons pas ici le Bictégravir, un nouvel INI récemment mis sur le marché. En effet son autorisation de mise sur le marché (AMM) européen a été obtenue le 25 juin 2018, or nous avons arrêté les données de notre étude en juillet 2018. Nous ne disposons donc pas de suffisamment d'éléments pour évaluer son importance dans les décisions de RCP sur la période d'étude que nous avons choisie.

Le Dolutégravir possède une barrière génétique au développement d'une pharmacorésistance plus élevée que les autres molécules de la classe. (Blanc et al., 2016). Cette classe d'INI présente entre autres l'avantage d'avoir une très bonne tolérance clinique et métabolique. De plus, le Dolutégravir présente la particularité d'une prise unique par jour, ne requiert pas le recours à un potentialisateur et ne nécessite pas une prise lors d'un repas. (Ghosn, 2015). Ces avantages de tolérance élevée et de barrière génétique haute confèrent aux INI un intérêt particulier en cas d'effets indésirables et/ou d'échec virologique à différentes classes d'antirétroviraux. Cette affirmation est confirmée par nos observations sur la période d'étude. En effet, nous avons relevé d'une part que 19 % des RCP motivées par la question de la gestion d'EI ont débouché sur une décision de switch pour INI. D'autre part, à l'issue de 17 % des RCP motivées par la question de l'échec virologique, la décision prise a été le switch pour INI. Enfin, cette même décision a été validée au terme de 8 % des RCP motivées par la question de l'optimisation du traitement. Ceci confirme ce qui a été dit plus haut à propos de l'importance des INI dans les multirésistances puisque l'optimisation consiste notamment à adapter le traitement le plus possible au génotype du patient. Cela étant nécessaire dans les situations de résistances aux molécules en cours d'utilisation.

1.2.3 La décision d'allègement ou simplification thérapeutique

L'allègement d'un traitement consiste à réduire le nombre de prises et/ou le nombre de comprimés. On peut également procéder à une diminution de la dose à administrer. (Blanc et al., 2017). Nous distinguerons ici trois sortes de simplifications : la simplification hors STR (voir définition ci-après) et bithérapie, la simplification par un STR et enfin la bithérapie.

1.2.4 La décision de simplification hors STR et bithérapie

Nous avons observé que cette décision a été prise soit pour réduire le nombre de comprimés par prise, soit pour réduire le nombre de molécules antirétrovirales en passant d'une quadrithérapie à une trithérapie. Par exemple, un patient qui était sous quadrithérapie de TRUVADA+PREZISTA+ISENTRESS+NORVIR a bénéficié d'un allègement par STRIBILD+PREZISTA en raison d'une dysobservance. Il s'agit d'une réduction du nombre de comprimés sans réduction du nombre de molécules actives. Ainsi en passant de quatre comprimés par prise à deux comprimés par prise, on optimise l'observance au traitement sous réserve d'une éducation efficace du patient. Les autres motifs de RCP qui ont conduit à une décision de ce type sont : la question de la simplification thérapeutique (77 %), la question de l'optimisation du traitement (8 %), la grossesse (8 %) et l'échec virologique (8 %).

Au total, la décision de simplification hors STR et bithérapie a été retenue dans presque 3 % des RCP sur la période d'étude.

1.2.5 La décision de simplification par le Single Tablet Regimen (STR)

Le STR (en français, schéma à un comprimé) est la combinaison à doses fixes de trois molécules ARV appartenant à différentes classes thérapeutiques, dans un comprimé unique, pour une prise quotidienne. (Jones, 2019). A ce jour il existe plusieurs associations de molécules en STR disponibles sur le marché : (Jones, 2019)

- Biktarvy contient : Ténofovir alafénamide, Emtricitabine et Bictégravir
- Delstrigo contient : Ténofovir disoproxil, Lamivudine et Doravirine
- Atripla contient : Ténofovir disoproxil, Emtricitabine et Efavirenz
- Eviplera contient : Ténofovir disoproxil, Emtricitabine et Rilpivirine
- Genvoya contient : Ténofovir alafénamide, Emtricitabine, Elvitégravir et Cobicistat
- Odefsey contient : Ténofovir alafénamide, Emtricitabine et Rilpivirine
- Stribild contient : Ténofovir disoproxil, Emtricitabine, Elvitégravir et Cobicistat
- Symtuza contient : Ténofovir alafénamide, Emtricitabine, Darunavir et Cobicistat
- Triumeq contient : Abacavir, Lamivudine et Dolutégravir

Le schéma STR présente plusieurs avantages pour le patient et la communauté. Le principal avantage est l'amélioration de l'observance au traitement. Selon une étude rétrospective, les patients sous un schéma STR ont plus de chance d'avoir une observance à 95 % comparé à ceux qui prennent plusieurs comprimés par jour. (Truong et al., 2015). Par ailleurs, la tolérance est améliorée avec un régime STR. En effet, la même étude a démontré une réduction de 23 % du nombre des hospitalisations chez les patients suivant un schéma STR par rapport à ceux qui ont un régime associant plusieurs comprimés. (Truong et al., 2015). La conséquence est une réduction

de 17 % des coûts liés aux soins. (Truong et al., 2015). Par ailleurs, le coût mensuel du traitement est plus faible. Tout cela permet à l'assurance maladie de réaliser des économies significatives dans des pays comme la France où les soins liés au VIH sont supportés par la solidarité collective.

Au total, nous avons noté que la décision de simplification par STR a été prise dans 11 % des RCP sur la période d'étude. En toute logique, c'est la question de la simplification thérapeutique qui a été le motif de RCP le plus régulièrement retenu avec 34 % des motifs pour cette décision. Nous avons constaté que la majorité des patients mis sous un schéma STR pour ce motif, étaient en situation de succès virologique avec une charge virale indétectable au long cours. Ceci répond bien aux recommandations du collège national d'experts. En effet, il est préconisé de procéder à une simplification du traitement chez les patients en succès virologique afin d'en améliorer la tolérance, l'observance et éviter d'éventuelles interactions médicamenteuses lors de l'introduction d'un nouveau médicament. (Blanc et al., 2017). Il faut également préciser que par souci de facilité de prise, il est arrivé que ce soit les patients eux-mêmes qui demandent à être mis sous un schéma STR. Il revient alors à l'équipe médicale de décider de la pertinence ou non d'une telle décision.

La dysobservance compte pour 28 % des motifs de RCP dont la décision est une simplification par un schéma STR. Comme nous l'avons expliqué plus haut, l'un des avantages du STR est qu'il offre la possibilité d'une meilleure adhésion du patient au traitement. (Truong et al., 2015). C'est ainsi que les patients non observants inclus dans notre étude, ont pu bénéficier de ce schéma en plus d'une éducation thérapeutique essentielle qui va avec.

La notion d'effets indésirables représente 12 % des motifs de RCP dont la décision est un allègement par un STR. Une fois encore, cette information se retrouve dans les conclusions de l'étude citée plus haut. Pour mémoire,

cette dernière a démontré une réduction de 23 % des hospitalisations. (Truong et al., 2015).

1.2.6 La décision de simplification par une bithérapie

La bithérapie antirétrovirale consiste à associer deux molécules actives contre le VIH dans un seul comprimé, à doses fixes. (Hosein, 2018). L'association Rilpivirine + Dolutégravir commercialisée sous le nom de marque JULUCA est la première bithérapie chez les patients virologiquement contrôlés et sans antécédent d'échec thérapeutique ou de résistance. (Paitraud, 2018). L'intérêt majeur de cette bithérapie est tout simplement de simplifier le traitement afin d'en améliorer l'observance. En effet, dans un rapport de juillet 2018, la commission de transparence de la HAS, a conclu que JULUCA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR) comparé aux trithérapies usuelles et à la prise séparée des deux molécules. (Paitraud, 2018). Par ailleurs, la commission de la transparence souligne qu'il existe un risque élevé d'EI d'ordre neuropsychiatrique en raison de l'addition de la toxicité des deux molécules. (Paitraud, 2018).

Compte tenu de l'AMM récente de cette association, les patients ayant été mis sous cette bithérapie au cours de la période d'étude, n'ont pas pu en profiter. En réalité, ils ont dû prendre les deux molécules séparément. Nous ne pouvons donc pas évaluer de façon factuelle l'importance qu'aurait pu avoir le JULUCA dans leur adhésion au traitement, en comparaison aux deux molécules prises séparément. Au total, la décision d'allègement par bithérapie représente 4 % des décisions de RCP sur la période d'étude. Le motif de RCP le plus souvent retenu lorsqu'une telle décision est prise est la dysobservance avec 8 % des cas. Ceci valide l'intérêt principal de cette bithérapie dans les situations de non adhésion au traitement.

1.2.7 La décision d'initiation d'un traitement antirétroviral

Elle concerne 3,9 % des patients de la cohorte. Nous avons observé que sur la période d'étude, 100 % des RCP motivées par une découverte récente d'infection par le VIH se sont achevées sur une décision d'initiation d'un traitement antirétroviral (TAR). Dans notre cohorte de patients présentés à la RCP, 11 % des découvertes sont réalisées à un stade précoce, ce qui correspond à un taux de CD4 supérieur ou égal à 500/mm3 ; 22 % des découvertes sont faites à un stade avancé soit un taux de CD4 au moment de la découverte inférieur à 200/mm3. Cela répond bien aux recommandations de l'OMS qui veut qu'après la découverte de l'infection par le VIH chez une personne, un TAR soit débuté sans délai indépendamment du taux de CD4. (OMS, 2015). Par ailleurs, les 22 % de découverte tardive chez les patients présentés en RCP se rapprochent des 24 % sur l'année 2017 dont fait état le rapport d'activités du COREVIH Normandie. (Unal, 2017). Comme nous pouvons le constater, avec seulement 11 % de diagnostic précoce, il y a besoin de renforcer les campagnes de sensibilisation autour du dépistage de l'infection par le VIH. Un patient détecté tôt est un patient qui pourra bénéficier très tôt d'un TAR. A l'échelle mondiale, cette mesure permettrait d'éviter 28 millions de nouvelles infections et 21 millions de décès d'ici 2030. (OMS, 2015).

En ce qui concerne l'origine géographique, le constat est le suivant : 50 % de ces nouvelles découvertes touchent des personnes nées à l'étranger, en particulier en Afrique. 22 % concernent des personnes nées en France. Sur le plan régional, nous avons ainsi une grande majorité de ces nouvelles découvertes qui touche les personnes nées à l'étranger. Parmi les patients présentés en RCP récemment diagnostiqués séropositifs pour le VIH, ceux qui sont originaires du continent africain et de la France représentent ainsi 74 %. Cela est sensiblement équivalent aux 75 % sur l'année 2017 dont fait état le

COREVIH Normandie dans son rapport d'activités. (Unal, 2017). Rappelons toutefois que les données du COREVIH Normandie prennent en compte la totalité des cas de nouvelle découverte de séropositivité pour le VIH en Normandie, qu'il y ait présentation en RCP ou non. Quant à notre travail, il prend uniquement en considération les patients nouvellement diagnostiqués et présentés en RCP.

Nous avons aussi relevé que 72 % de ces nouvelles découvertes d'infection par le VIH concernent des hommes alors que seulement 28 % de femmes sont touchées. Nous savons d'une part que sur la période 2010-2017, au niveau national, 56 % des nouvelles découvertes ont concerné des hétérosexuels alors que 41 % des personnes étaient des hommes homosexuels.(Roncier, 2019). D'autre part, à l'échelle de la Normandie, 45 % des nouvelles découvertes en 2017 ont impliqué des hétérosexuels et 46 % des homosexuels.(Unal, 2017). Cependant, ne disposant pas d'informations concernant l'orientation sexuelle des patients inclus dans notre étude, nous ne sommes pas en mesure d'évaluer la part des hétérosexuels et des homosexuels dans ces nouvelles découvertes d'infection par le VIH.

Au total la décision d'initiation d'un TAR a été retenue dans 4 % des RCP sur la période d'étude. Ce chiffre relativement faible s'explique par le fait que l'initiation d'un TAR est bien encadrée par les recommandations nationales ou internationales. Mais certaines situations peuvent être complexes (co-infection, comorbidités, co-médications…), justifiant pleinement un recours à la RCP.

1.2.8 La décision de reprise d'un traitement antirétroviral

Cette décision concerne en majorité des patients ayant été sous TAR à un moment donné et qui se sont mis en rupture de traitement pour une période plus ou moins longue. La plupart du temps, nous avons remarqué qu'il s'agit de patients présentant une forte dysobservance au traitement. Certains n'ont

pas assimilé le principe de la thérapeutique antirétrovirale. Et puis dans de rares situations, les patients ont été mis en rupture de TAR en raison d'incompatibilités entre la TAR et une chimiothérapie. Dans ce cas de figure, les patients sont sous surveillance étroite et le TAR est réintroduit dès la fin du protocole de chimiothérapie. En pratique, la réintroduction d'un traitement après une période de rupture est subordonnée à une batterie d'analyses, notamment un bilan immuno-virologique et un génotypage. Le traitement à réintroduire tient compte des résultats de ces analyses ainsi que de l'histoire thérapeutique du patient.

Sur le plan de l'origine géographique, nous avons remarqué que 48 % des patients en rupture de traitement sont nées en France, alors que 41 % sont nées à l'étranger, particulièrement en Afrique. Cela pose la question de la compréhension qu'ont les patients de leur TAR et donc de l'efficacité des soignants dans leur rôle d'explication de la thérapeutique au patient. Une PVVIH qui a pleinement conscience des bénéfices sur sa santé que lui apportent son TAR, ne prendrait à priori pas le risque de l'arrêter et de s'extraire de tout suivi médical.

En ce qui concerne la répartition par sexe, nous avons noté que 52 % de ces personnes sont des femmes et 48 % des hommes. Cela démontre que le sexe n'a pas d'influence notable sur l'adhésion au traitement des patients qui ont connu une rupture thérapeutique. Au total, la décision de reprise d'un TAR a été prise dans 5% des RCP sur la période d'étude.

II. Application ou non de la décision prise en RCP et situation actuelle des patients

2.1 Application ou non de la décision prise en RCP

Nous avons déterminé que parmi l'ensemble des décisions prises en RCP sur la période d'étude, la majorité ont été appliquées, soit 81 %. D'autres ne l'ont pas été et comptent pour 13,7 %. Enfin nous n'avons pas été en mesure de savoir s'il y a eu ou non application pour 5,3 % de ces décisions. La discussion portera sur les raisons à la fois de la non application et l'absence de données concernant l'application ou non des décisions.

Nous avons déterminé pour les décisions non appliquées que 9,5 % s'expliquent par l'absence de consultation post RCP. Il s'agit dans ces cas soit de patients suivis dans d'autres structures, perdus de vue ou encore décédés. Pour 19 %, la décision de switch n'a finalement pas été appliquée. Le traitement en cours avant la RCP a donc été poursuivi. Pour 7,9 % de ces décisions non appliquées, c'est le patient lui-même qui s'y est opposé. Les données auxquelles nous avons eu accès ne nous ont pas permis d'expliquer la raison de ces refus. Cependant on peut émettre l'hypothèse d'une non adhésion du patient à son traitement et suggérer aux médecins de revoir les arguments avancés au patient au moment de leur expliquer la décision de changement du traitement. Nous tenons à préciser que notre démarche d'explication des décisions non appliquées est biaisée par 63 % d'absence d'explication. C'est-à-dire que pour 63 % des décisions non appliquées, nous n'avons pas su déterminer à quoi cela est-il dû. Une meilleure traçabilité des informations issues des RCP semble justifié même si le système de traçabilité actuel est déjà assez bien organisé.

Nous allons à présent discuter des 5,3 % de données manquantes quant à l'application ou non des décisions prises en RCP. Cela s'explique par l'absence de trace de ces RCP. Les techniciens du COREVIH Normandie, que nous avons approchés, n'ont pas réussi à nous trouver ces informations. Nous avons pensé dans un premier temps qu'il s'agit soit de patients perdus de vue, suivis ailleurs ou décédés mais en réalité il n'en est rien. Les informations

concernant ces patients ont été retrouvées, à moins que ce ne soit que partiel. L'hypothèse d'une faille dans le système de traçabilité des données a de nouveau été émise afin d'expliquer ces manquants.

2.2 Situation actuelle des patients présentés en RCP

Parmi les 369 patients dont les dossiers ont été présentés en RCP, 88 % sont régulièrement suivis en Haute-Normandie (Voir graphique). Cela témoigne de la bonne organisation du dispositif de RCP sur la région et contribue à la lutte contre l'infection par le VIH. 7 % des patients ont été perdus de vue. Nous ne disposons d'aucune information concernant leur suivi. Ils sont peut-être décédés, partis de la région ou du pays. 3 % des patients sont décédés. Nous n'avons pas retrouvé la cause du décès. En revanche, nous avons noté que la moyenne d'âge lors de la première présentation en RCP de ces patients décédés est de 57 ans avec une durée moyenne de l'infection de 10 ans. Ils étaient en moyenne à la 7ème ligne de traitement lors de leur première présentation.

Au moins 55 % d'entre eux ont été diagnostiqués au stade sida. Même si nous avons pu remarquer que certains ont été par la suite indétectables à un moment donné, il faut tout de même insister sur l'importance d'un dépistage précoce. Nous avons constaté que parmi ces 9 patients connus comme décédés, 7 n'ont été présentés qu'une seule fois en RCP, 1 deux fois et 1 autre 3 fois. Nous pensons que ceux qui n'ont été présentés qu'une seule fois sont peut-être décédés entre deux RCP. On peut aussi penser qu'il y a eu d'autres présentations dont la trace a été malheureusement perdue comme c'est le cas pour 5 % des RCP. Pour l'ensemble des patients décédés, ils ont été présentés pour les motifs suivants : échec virologique, effets indésirables, dysobservance, optimisation du traitement et simplification. D'autre part, la plupart présentaient de lourdes comorbidités telles qu'une cirrhose hépatique

ou une insuffisance rénale. 44 % souffraient de problèmes d'addiction notamment avec l'alcool ou le cannabis. Cela nous emmène à penser que certains sont peut-être décédés d'une cause non liée à l'infection par le VIH.

Enfin 2 % des patients sont suivis ailleurs et ne sont plus présentés lors des RCP en Haute-Normandie.

CONCLUSION

Les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) constituent un outil assurant une prise en charge pluri professionnelle et pluridisciplinaire.

Elles constituent une avancée majeure pour le suivi et la prise de décision thérapeutique des personnes vivants avec le VIH, compte-tenu de la complexité croissante des thérapeutiques (nouvelles molécules, nouvelles associations de molécules existantes), des stratégies thérapeutiques (mono prise, simplification, allègement, bithérapies …), mais aussi compte-tenu des potentielles interactions médicamenteuses et des comorbidités des patients …

Pendant 7 années en Haute-Normandie, les dossiers de 369 séropositifs pour le VIH ont été présentés. Il s'agit de patients de tous âges et différentes origines géographiques. La grande majorité des patients sont originaires de France et du continent africain. Les âges moyen et médian lors de la première RCP sont de 47 ans. Comme nous l'avons montré, les RCP ont permis aux patients dont les dossiers ont été discutés, de bénéficier d'une décision thérapeutique individualisée rationnelle et collective prenant en compte tous les aspects : comorbidités, co-médications, statut immuno-virologique, résistances éventuelles du virus, observance …

La diversité des motifs de présentation en RCP a permis d'enrôler à peu près tous les profils de patients séropositifs pour le VIH. Pour rappel, les motifs de RCP les plus retenus sont : l'optimisation du traitement antirétroviral, la simplification et la grossesse. Les RCP favorisent également un suivi au long cours des patients. Certains ont par exemple été présentés à plusieurs reprises lorsque leur situation le nécessitait.

Le caractère collégial des décisions assure leur pertinence par l'intervention de plusieurs professionnels de santé.

Cette collégialité est d'ailleurs un facteur d'adhésion à la décision, puisque comme nous l'avons montré la grande majorité des décisions prises ont été appliquées, malgré les quelques failles dans la traçabilité de certaines données. Toutefois, cela reste peu significatif et n'a pas d'incidence sur la fiabilité de notre analyse sur la période d'étude. Les décisions ayant été le plus souvent adoptées sont : la poursuite à l'identique du traitement antirétroviral, le switch thérapeutique et la simplification par un STR. En ce qui concerne les patients inclus dans l'étude, 88 % sont régulièrement suivis au CHU de Rouen, 7 % sont perdus de vue et 3 % sont décédés.

Compte-tenu d'une part, du caractère pandémique de l'infection par le VIH, du suivi délicat du traitement antirétroviral, d'autre part à l'intérêt démontré des RCP VIH, ne serait-il pas légitime que ces derniers jouissent des mêmes statuts que les RCP oncologie, auprès des autorités nationales de santé?

BIBLIOGRAPHIE

Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (France). L'observance aux traitements contre le VIH-sida: mesure, déterminants, évolution. Paris: Éd. EDK; 2002.

Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH. 2016a;12.

Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH. 2016b;12.

Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH. 2016c;15.

Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH. 2016d;12.

Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH. 2017a;55.

Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH. 2017b;41.

Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH. 2018a;27.

Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH. 2018b;52.

Brun-vézinet françoise. Infection à VIH : les raisons des échecs virologiques sous traitement antirétroviral [Internet]. Caducee.net. 2000 [cité 24 oct 2018]. Disponible sur:

https://www.caducee.net/actualite-medicale/258/infection-a-vih-les-raisons-des-echecs-virologiques-sous-traitement-antiretroviral.html

Essomba EN, Adiogo D, Koum DCK, Amang B, Lehman LG, Coppieters Y. Facteurs associés à la non observance thérapeutique des sujets adultes infectés par le VIH sous antirétroviraux dans un hôpital de référence à Douala. Pan Afr Med J [Internet]. 27 avr 2015 [cité 23 oct 2018];20. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4524950/

Fondation contre le cancer. les cancers chez les personnes atteintes de VIH/sida [Internet]. [cité 5 oct 2018]. Disponible sur: www.cancer.be

Gervais A. He´ patotoxicite´ des antire´ troviraux. 2009;16:7.

Ghosn J. Dolutégravir : un nouvel inhibiteur de l'intégrase dans l'arsenal thérapeutique anti-VIH. /data/revues/22106545/v17i3/S2210654515000435/ [Internet]. 8 oct 2015 [cité 16 sept 2019]; Disponible sur: https://www.em-consulte.com/en/article/1008042

HAS. Reunion de concertation pluridisciplinaire [Internet]. 2017 [cité 25 févr 2019]. Disponible sur: www.has-santé.fr

Hosein sean. Réémergence de la bithérapie [Internet]. 2018 [cité 17 sept 2019]. Disponible sur: https://www.catie.ca/fr/traitementactualites/traitementactualites-224/agents-anti-hiv/reemergence-bitherapie

Janssen. Dépistage du VIH : N'oublions pas les seniors [Internet]. vih.org. 2014 [cité 23 sept 2019]. Disponible sur: https://vih.org/20141128/depistage-du-vih-noublions-pas-les-seniors/

Joly V, Yeni P. Les inhibiteurs de l'intégrase du VIH : une classe thérapeutique d'intérêt majeur chez les patients en échec et ouvrant des perspectives pour les patients naïfs de traitement antirétroviral. Virologie. 1 mai 2009;13(2):3-4.

Jones A. Schémas à un comprimé | aidsmap [Internet]. 2019 [cité 17 sept 2019]. Disponible sur: http://www.aidsmap.com/about-hiv/single-tablet-regimens

Jones A. Single-tablet regimens | aidsmap [Internet]. 2019 [cité 17 sept 2019]. Disponible sur: http://www.aidsmap.com/about-hiv/single-tablet-regimens

Karmochkine M. Infection à VIH chez les femmes: Conception et grossesse | Vih.org [Internet]. vih.org. 2014 [cité 23 oct 2018]. Disponible sur: http://vih.org/20140514/infection-vih-chez-femmes-conception-et-grossesse/64891

Karmochkine M. l'infection vih chez la femme [Internet]. [cité 17 oct 2018]. Disponible sur: vih.org

Martinez G, Dancoisne A, Frigere L, Devaux F, Bankoussou S. Rapport d'évaluation HAS. 2010;34.

Massip P. Bénéfices Risques des ARV. 2008;18.

OMS. OMS | Traiter toutes les personnes vivant avec le VIH [Internet]. WHO. 2015 [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: http://www.who.int/entity/mediacentre/news/releases/2015/hiv-treat-all-recommendation/fr/

OMS. VIH/sida [Internet]. World Health Organization. 2018 [cité 18 oct 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids

ONUSIDA. Chiffres clés dans le monde [Internet]. Sida Info Service. 2016 [cité 18 oct 2018]. Disponible sur: https://www.sida-info-service.org/quelques-chiffres-sur-le-vih-sida2312/

Organisation mondiale de la santé. Traiter toutes les personnes vivant avec le VIH [Internet]. [cité 3 oct 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/hiv-treat-all-recommendation/fr/

Paitraud D. VIH-1 : JULUCA (dolutégravir et rilpivirine), première bithérapie fixe pour les patients virologiquement contrôlés [Internet]. VIDAL. 2018 [cité 17 sept 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/22959/vih_1_juluca_dolutegravir_et_rilpivirine_premiere_bitherapie_fixe_pour_les_patients_virologiquement_controles/

Roncier C. Les chiffres 2016 du VIH en France [Internet]. vih.org. 2016 [cité 23 sept 2019]. Disponible sur: https://vih.org/20161129/les-chiffres-2016-du-vih-en-france/

Roncier C. Les chiffres du VIH/sida en 2017 [Internet]. vih.org. 2017 [cité 23 sept 2019]. Disponible sur: https://vih.org/dossier/les-chiffres-du-vih-sida-en-2017/

Roncier C. Dolutégravir et grossesse: un risque potentiel chez les femmes exposées avant la conception | Vih.org [Internet]. vih.org. 2018 [cité 1 nov 2018]. Disponible sur: http://vih.org/20180726/dolutegravir-et-grossesse-risque-potentiel-chez-femmes-exposees-conception/140344

Roncier C. Stabilité des chiffres du VIH en France [Internet]. vih.org. 2019 [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: https://vih.org/20190328/stabilite-des-chiffres-du-vih-en-france/

Solé G. Mode d'emploi des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) - Objectifs et principe de fonctionnement. médecine/sciences. 1 nov 2018;34:23-5.

Truong WR, Schafer JJ, Short WR. Once-Daily, Single-Tablet Regimens For the Treatment of HIV-1 Infection. Pharm Ther. janv 2015;40(1):44-55.

Unal G. Epidémiologie du VIH en Normandie en 2017. 2017;11.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.

KODJO A. Louis

Réunions de concertation pluridisciplinaire sur le VIH en Haute-Normandie : bilan 2012-2018.

Th. D. Pharm., Rouen, 2019, 93 p.

RESUME

L'infection par le VIH démeure un problème majeur de santé publique, aussi bien sur le plan national que mondial. La lutte contre cette pandémie passe par des campagnes de dépistage orientées vers les populations cibles: les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes, les professionnels du sexe et les usagers de drogues injectables. La diminution des nouvelles infections passe aussi par la mise en oeuvre de nouvelles pratiques de préventions (prévention combinée, PrEP). Enfin, le maintien dans les files actives des personnes vivant avec le VIH constitue un enjeu majeur. D'importants progrès ont été réalisés en matière de thérapeutique antirétrovirale ces dernières années que ce soit en terme de nouvelles molécules, de leur connaissance pharmacologique, de leur tolérance et de leurs associations. Aujourd'hui, les progrès sont tels qu'il est possible de simplifier la trithérapie par une bithérapie. En raison de cette complexité croissante, une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire régionale (RCP) a été instaurée en Haute-Normandie depuis 2012. Ainsi, de 2012 à 2018, ce sont 369 patients séropositifs pour le VIH qui ont vu leurs dossiers médicaux discutés par un collège multi disciplinaire de professionnels de santé expérimentés autour la question du traitement de l'infection par le VIH. Certains dossiers ont été discutés plusieurs fois, portant le nombre total de présentations à 460 sur la période de notre étude. L'analyse descriptive de ces dossiers a montré que les patients étaient âgés de 16 à 83 ans, étaient de très diverses origines géographiques, bien que de 80 % étaient originaires de France et d'Afrique. A l'issue des RCP, 81 % des decisions prises ont été appliquées et 88 % des patients sont régulièrement suivis dans la région contre 7 % perdus de vue et 3 % décédés. Ce résultat montre l'intérêt de cette modalité de prise de décision collégiale dans le domaine de la thérapeutique antirétrovirale, tout en préservant le libre choix du patient.

MOTS CLES: VIH- Traitement antirétroviral- RCP-Thérapeutique

JURY

Président: M. GARGALA Gilles, Maître de conférences-praticien hospitalier

Membres: Mme ALESSANRI-GRADT Elodie, Praticien hospitalier

Mme SKIBA Malika, Maître de conférences

M. LEPORRIER Jérémie, Praticien hospitalier

M. RIFFLET Marc-Anthony, Docteur en pharmacie

DATE DE SOUTENANCE: 22 octobre 2019