



HAL
open science

Etude des infections à VIH nouvellement découvertes entre 2000 et 2007 dans le Nord et l'Est de la France

Sandrine Hénard

► **To cite this version:**

Sandrine Hénard. Etude des infections à VIH nouvellement découvertes entre 2000 et 2007 dans le Nord et l'Est de la France. Sciences du Vivant [q-bio]. 2008. hal-01734267

HAL Id: hal-01734267

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734267>

Submitted on 14 Mar 2018

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Sandrine HENARD

le 10 décembre 2008

**Etude des infections à VIH nouvellement découvertes entre 2000
et 2007 dans le Nord et l'Est de la France**

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Christian RABAUD
Monsieur le Professeur Thierry MAY
Monsieur le Professeur Pascal CHAVANET
Madame le Docteur Lorraine LETRANCHANT

Président
Juge
Juge
Juge

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Sandrine HENARD

le 10 décembre 2008

**Etude des infections à VIH nouvellement découvertes entre 2000
et 2007 dans le Nord et l'Est de la France**

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Christian RABAUD
Monsieur le Professeur Thierry MAY
Monsieur le Professeur Pascal CHAVANET
Madame le Docteur Lorraine LETRANCHANT

Président
Juge
Juge
Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE
Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Recherche* : Professeur Jean-Louis GUEANT
Vice Doyen *Pédagogie* : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen *Campus* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Asseseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

Filières professionnalisées :

Prospective :

FMC/EPP :

M. le Professeur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

M. le Professeur Christophe CHOSEROT

M. le Professeur Laurent BRESLER

M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean LOCHARD - Gabriel FAIVRE - Jean-Marie FOLIGUET - Guy RAUBER - Paul SADOUL
Raoul SENAULT - Jacques LACOSTE - Jean BEUREY - Jean SOMMELET - Pierre HARTEMANN
Emile de LAVERGNE - Augusta TREHEUX - Michel MANCIAUX - Paul GUILLEMIN - Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN - Claude CHARDOT - Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Pierre ALEXANDRE - Robert FRISCH – Michel PIERSON
Jacques ROBERT - Gérard DEBRY - Michel WAYOFF - François CHERRIER - Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Jean PREVOT - Jean FLOQUET - Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE
Michel BOULANGE - Michel DUC - Claude HURIET - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Gérard VAILLANT
Daniel ANTHOINE - Pierre GAUCHER - René-Jean ROYER - Hubert UFFHOLTZ - Jacques LECLERE – Jacques BORRELLY
Michel RENARD - Jean-Pierre DESCHAMPS - Pierre NABET - Marie-Claire LAXENAIRE - Adrien DUPREZ - Paul VERT
Bernard LEGRAS - Pierre MATHIEU - Jean-Marie POLU - Antoine RASPILLER - Gilbert THIBAUT - Michel WEBER
Gérard FIEVE - Daniel SCHMITT - Colette VIDAILHET - Alain BERTRAND - Hubert GERARD - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN
Michel STRICKER - Daniel BURNEL - Michel VIDAILHET - Claude BURLET - Jean-Pierre DELAGOUTTE
Jean-Pierre MALLIÉ - Danièle SOMMELET – Professeur Luc PICARD- Professeur Guy PETIET

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section: MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section: (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section: (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section: BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER -r- Professeur Pierre Yves MARIE - Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Lue PICARD - Professeur Denis REGENT - Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM - Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section: BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT - Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire (type mixte : cellulaire)*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section: MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section: (*Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIOWSKI

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section: SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER - Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET - Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER - Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section: CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section: (*Hématologie; transfusion*)

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY - Professeur Didier PEIFFERT- Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section: (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section: (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section: ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul Michel MERTES

2^{ème} sous-section: (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre Edouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section: (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY - Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section: PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section: (*Neurologie*)

Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section: (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section: (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymond SCHWAN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section: PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section: (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section: (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX - Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section: (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ - Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section: PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section: (*Pneumologie*)

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section: (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX - Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire*)

52^{ème} Section: MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section: (*Gastroentérologie; hépatologie*)

Professeur Marc André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER - Professeur Dominique HESTIN (Mme) - Professeur Lue FRIMAT

4^{ème} sous-section: (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT - Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section -. MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section: (*Médecine interne*)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Denis WAHL

Professeur Jean Dominique DE KORWIN - Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY - Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54^{ème} Section: DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT,
GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section: (*Pédiatrie*)

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET -
Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section: (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY
Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO - Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section: (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Georges WERYHA - Professeur Marc KLEIN - Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section: PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section: (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : *Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section: BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section: MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section: (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON - Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section: BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

**44^{ème} Section: BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET
NUTRITION**

1^{ère} sous-section: (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK - Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN - Docteur Marc MERTEN - Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2^{ème} sous-section: (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LENAOU de TALANCE - Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUUEL

4^{ème} sous-section: (*Nutrition*)

Docteur Didier QUILLIOT - Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section: MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section: (Bactériologie - Virologie; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY - Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX - Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU - Docteur Marie MACHOUART

46^{ème} Section: SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section: CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ème} sous-section: (Hématologie; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section: (Cancérologie ; Radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)

Docteur Lina BEZDETNYA épouse BOLOTINE

3^{ème} sous-section: (Immunologie)

Docteur Anne KENNEL – Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section: (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section: ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT - Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section: RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section - (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

**54^{ème} Section: DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section: SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section: SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section: MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section: BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section: BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS

Madame Natalia DEISLA

66^{ème} section: PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section: BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section: BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE

Docteur Francis RAPHAEL

Docteur Jean-Marc BOIVIN

Docteur Jean-Louis ADAM

Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE - Professeur Alain LARCAN - Professeur Daniel ANTHOINE

Professeur Paul VERT - Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Gilbert THIBAUT

Mme le Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Alain BERTRAND - Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ

Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Danièle SOMMELET

Professeur Luc PICARD – Professeur Guy PETIET – Professeur Pierre BEY – Professeur Jean FLOQUET

Professeur Michel PIERSON – Professeur Michel STRICKER

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)

Université de Stanford, Californie (U.S.A)

Professeur Paul MICHIELSEN (1979)

Université Catholique, Louvain (Belgique)

Professeur Charles A. BERRY (1982)

Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)

Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)

Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)

Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRASBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)

Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIETNAM)

A Monsieur le Professeur Christian RABAUD,
Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales.
Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider ce jury.
Je vous remercie de la confiance que vous m'avez témoignée
au travers des missions que vous m'avez confiées.
Vous m'avez ainsi permis de partager la richesse de votre expérience
et votre soutien en toute circonstance m'ont été très précieux.
Vous avez représenté, pour moi, le guide qui a éclairé mon chemin
Pour parvenir jusqu'au médecin que je suis aujourd'hui.
Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de ma plus grande reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Thierry MAY,
Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales.
Vous m'avez fait l'honneur d'accepter d'être membre de ce jury.
Au sein de votre service, j'ai pu apprécier votre accueil,
votre écoute attentive, et la richesse de votre enseignement.
Veuillez accepter mes remerciements et soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Pascal CHAVANET,
Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales.

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter d'être membre de ce jury.
Je vous remercie de l'intérêt que vous avez exprimé pour ce travail
au cours de nos différentes rencontres.

Veillez accepter mes sincères remerciements et soyez assuré de ma gratitude.

A Madame le Docteur Lorraine LETRANCHANT,
Vous m'avez fait l'honneur d'accepter d'être membre de ce jury et directeur de cette thèse.
Je vous remercie de l'enthousiasme avec lequel vous avez dirigé ce travail et de la confiance
que vous m'avez témoignée, en me faisant partager votre expérience et votre rigueur.
Veuillez accepter mes remerciements et soyez assurée de toute ma sympathie.

A la mémoire de mon père,

Qui serait fier de me voir accomplir un de ses vœux les plus chers, devenir docteur.

Il m'a appris la rigueur, la ténacité, le goût du travail
et m'a toujours soutenue au cours de mes études.

Il ne se passe pas un jour sans que je pense à lui.

A ma mère et ma sœur Florence,
Merci pour votre soutien, votre patience et pour notre complicité.

A ma mamie de Longwy,
Qui aurait tant voulu me voir devenir docteur.

A mes grands-parents, mes oncles et tantes et mes cousins cousines,
Avec toute ma tendresse.
La fierté dans vos yeux est le plus beau des cadeaux.

A Nathalie, Jean-Yves, Amélie et Camille,
Vous avez partagé mes doutes et mes angoisses, mes joies et mes bonheurs.
Merci pour votre accueil chaleureux, votre soutien sans faille et votre amitié si précieuse.

A tous mes amis,
Pour votre présence et votre écoute.

A toute l'équipe du CClín-Est et de l'Antenne,
Merci pour votre accueil, votre écoute, votre bonne humeur et votre convivialité.

A l'ensemble du personnel du service de Maladie Infectieuses et Tropicales,
Pour votre accueil au cours de mes stages d'externat et d'internat.

A l'ensemble des médecins et techniciens d'études cliniques des différents centres et
COREVIH ayant participé à l'enquête, en particulier Elisabeth Gautier.
Merci de votre aide précieuse pour la réalisation de ce travail.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux,

Je respecterai toutes les personnes ; leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	18
1. INTRODUCTION	19
1.1 TENDANCES EPIDEMIOLOGIQUES ACTUELLES.....	21
1.1.1 A l'échelle mondiale.....	21
1.1.2 En Europe	22
1.1.3 En France.....	23
1.2 LE SYSTEME DE DECLARATION DU VIH/SIDA	24
1.2.1 Son organisation générale.....	24
1.2.2 La déclaration obligatoire actuellement.....	25
2. METHODE	27
2.1 CADRE DE L'ETUDE.....	28
2.1.1 Population.....	28
2.1.2 Déroulement de l'étude.....	28
2.2 QUESTIONNAIRES	29
2.3 EXPLOITATION DES DONNEES.....	30
2.3.1 Modification et création de variables pertinentes.....	30
2.3.2 L'analyse statistique des données.....	32
3. RESULTATS	33
3.1 DESCRIPTION DE L'ECHANTILLON.....	34
3.1.1 Effectifs.....	34
3.1.2 Sexe :	35
3.1.3 Age au moment du diagnostic	36
3.1.4 Origine ethnique	37
3.1.5 Mode de contamination	41
3.1.6 Les homo/bisexuels	44
3.1.7 Mode de découverte.....	46
3.1.8 Séropositivités découvertes pendant la grossesse.....	47
3.1.9 Recours à l'aide psychologique et sociale	49
3.1.10 Activité professionnelle.....	49
3.2 CARACTERISTIQUES MEDICALES AU DIAGNOSTIC.....	50
3.2.1 Sérotype, taux de CD4 et charge virale	50
3.2.2 Stade clinique au moment du diagnostic	51
3.2.3 Les primo-infections.....	51
3.2.4 Infection opportuniste.....	56
3.2.5 Retard au diagnostic	57
3.2.6 Co-infections VHB-VHC	60
3.3 TRAITEMENT	63
3.3.1 Instauration d'un traitement anti-rétroviral :	63
3.3.2 Délai de mise sous traitement.....	65
3.3.3 Nature des traitements de première et deuxième ligne.....	68
3.3.4 Evolution du taux de CD4 selon la nature du traitement.....	71

3.3.5	Durée du traitement de première ligne	72
3.3.6	Le changement de traitement.....	73
3.3.7	Observance	76
3.4	EVOLUTION	78
4.	DISCUSSION.....	80
4.1	MATERIEL ET METHODE	81
4.1.1	Echantillon.....	81
4.1.2	Méthode	81
4.2	ECHANTILLON.....	81
4.2.1	Effectifs.....	81
4.2.2	Sexe et âge	83
4.2.3	Origine ethnique	84
4.2.4	Mode de contamination	86
4.2.4.1	Usagers de drogues intra-veineuses	86
4.2.4.2	Les homo/bisexuels.....	87
4.2.5	Mode de découverte.....	90
4.2.6	Séropositivités découvertes pendant la grossesse.....	91
4.2.7	Recours à l'aide psychologique et sociale	91
4.2.8	Activité professionnelle	92
4.3	CARACTERISTIQUES MEDICALES AU DIAGNOSTIC.....	93
4.3.1	Sérotype, taux de CD4 et charge virale	93
4.3.2	Stade clinique et primo-infections	93
4.3.3	Infections opportunistes.....	95
4.3.4	Retard au diagnostic	96
4.3.5	Co-infections par les virus des hépatites B et C	99
4.4	TRAITEMENTS	103
4.4.1	Instauration du traitement antirétroviral	103
4.4.2	Nature des traitements	105
4.4.3	Le changement de traitement.....	107
4.4.4	Observance	108
4.5	EVOLUTION	111
5.	CONCLUSION.....	112
6.	REFERENCES	115
7.	ANNEXES	124
	ANNEXE 1: QUESTIONNAIRE CONCERNANT LES PATIENTS DÉCOUVRANT LEUR SÉROPOSITIVITÉ ENTRE LE 1^{ER} JANVIER ET LE 31 DÉCEMBRE	125
	ANNEXE 2 : QUESTIONNAIRE DE SUIVI DES PATIENTS DÉCOUVRANT LEUR SÉROPOSITIVITÉ ENTRE LE 1^{ER} JANVIER 2000 ET LE 31 DÉCEMBRE 2006	128

LISTE DES ABREVIATIONS

AES : Accident d'exposition au sang

ANPE : Agence nationale pour l'emploi

ARV : Antirétroviraux

CDAG : Centre de dépistage anonyme et gratuit

CDC: Center for disease control

COREVIH : Coordination Régionale de lutte contre l'infection à VIH

DDASS: Direction départementale des affaires sanitaires et sociales

DOM – TOM: Départements d'outre-mer, Territoires d'outre-mer

INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques

InVS : Institut national de la veille sanitaire

IP : Inhibiteur de protéase

IST : Infection sexuellement transmissible

NNUC : Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

NUC : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

OMS : Organisation mondiale de la santé

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

1. INTRODUCTION

L'épidémie de SIDA est sans conteste le problème sanitaire majeur de la fin du XXème siècle et du début du XXIème siècle. C'est une maladie singulière par ses modes de transmission, les différentes populations exposées, son retentissement social et politique et surtout par sa constante et rapide évolution. L'ensemble des données épidémiologiques collectées concernant le VIH, qu'elles soient mondiales ou nationales et malgré leurs limites et leurs contraintes, sont d'une qualité bien supérieure à celles de nombreuses autres maladies. Elles permettent d'avoir un état des lieux détaillé relativement proche de la réalité et de suivre les tendances en temps réel, tant au niveau mondial qu'en France. Elles permettent également de mesurer l'importance du réservoir de virus dans la population, de prévoir et planifier les ressources nécessaires à la prise en charge des patients, d'évaluer l'importance socio-économique de cette infection et enfin d'évaluer et d'ajuster en conséquence les politiques de prévention.

Des premiers cas sont décrits en 1981 au sein de la communauté homo/bisexuelle de la Côte Ouest Américaine, puis rapidement d'autres cas sont découverts chez des toxicomanes, des hémophiles et des patients hétérosexuels. Le virus est isolé pour la première fois en 1983 par l'équipe du Pr Montagnier (1) à l'Institut Pasteur à Paris (prix Nobel de médecine en 2008 avec Mme Françoise Barré-Sinoussi) puis les modes de contamination par voie sanguine et sexuelle sont alors précisés. La première molécule active (zidovudine) est utilisée à partir de 1986, puis les inhibiteurs de protéase (IP) font leur apparition à partir de 1996, révolutionnant complètement la prise en charge et le pronostic des patients. Depuis l'utilisation des trithérapies avec les IP en 1996, l'arsenal thérapeutique ne cesse de se développer, avec la découverte de nouvelles classes thérapeutiques (inhibiteur de fusion, inhibiteur d'intégration, inhibiteur d'adhésion). Le pronostic et la qualité de vie des patients ont radicalement changé, et le Sida est devenu aujourd'hui une maladie chronique, en tous cas dans les pays où l'accès au traitement est possible.

1.1 TENDANCES EPIDEMIOLOGIQUES ACTUELLES

1.1.1 A l'échelle mondiale

Les données mondiales les plus récentes, publiées par ONUSIDA/OMS (2) datent de décembre 2007. Le nombre de personnes vivant avec le VIH à travers le monde en 2007 est estimé à 33,2 millions (dont 2,5 millions d'enfants de moins de 15 ans). Le nombre de nouvelles infections à VIH en 2007 est évalué à 2,5 millions et le nombre de décès dus au SIDA à 2,1 millions. Chaque jour, le VIH infecte plus de 6800 personnes dans le monde et plus de 5700 en meurent, essentiellement parce qu'elles n'ont pas un accès correct aux services de prévention et de traitement de l'infection par le VIH.

L'évaluation épidémiologique de la pandémie en 2007 permet de distinguer des tendances plutôt encourageantes :

- La prévalence mondiale se stabilise, même si le nombre de personnes vivant avec le VIH, qui n'a jamais été aussi élevé, augmente à cause de l'accumulation de nouvelles infections et de la survie prolongée des personnes infectées, au sein d'une population qui elle-même continue de croître.
- La prévalence diminue de manière très importante dans certains pays ou certaines régions, comme la Côte d'Ivoire, le Kenya, en Asie du Sud-Est comme au Cambodge, au Myanmar ou en Thaïlande, et en Europe orientale, notamment en Russie.
- Le nombre de décès liés au VIH baisse également, principalement grâce à l'extension récente de l'accès au traitement.
- Le nombre global annuel de nouvelles infections au niveau mondial diminue également.

Malgré ces bons résultats, certains pays ou certaines régions restent très gravement touchés par le VIH. Ainsi, l'Afrique Sub-saharienne continue à être la région la plus atteinte : deux adultes infectés sur trois dans le monde et près de 90% des enfants infectés vivent dans cette région, et plus de trois décès sur quatre (76%) y surviennent.

D'autres régions, où la prévalence du VIH augmentait jusqu'alors, voient le nombre de leurs nouveaux cas se stabiliser : c'est le cas notamment des Caraïbes, de l'Amérique Latine et du Moyen-Orient.

1.1.2 En Europe

Les derniers rapports disponibles (3-5) permettent de disposer d'un état des lieux précis de la situation de l'épidémie de VIH/SIDA en Europe.

Les épidémies de VIH au Royaume-Uni, en France, en Espagne et en Italie restent les plus importantes d'Europe occidentale et centrale.

Au Royaume-Uni, le nombre de nouvelles infections a plus que doublé entre 2001 et 2006, principalement à cause des nouvelles infections chez les hommes qui ont des rapports sexuels avec des hommes et des hommes et femmes hétérosexuels qui ont contracté leur infection dans un pays à forte prévalence (Afrique Sub-saharienne et Caraïbes principalement), mais également grâce à l'amélioration de la notification.

En Europe occidentale hors Royaume-Uni, le nombre annuel de nouveaux cas a augmenté jusqu'en 2005, puis a marqué une baisse significative en 2006. C'est en France que le plus grand nombre de cas a été notifié en 2006, puis en Allemagne et au Portugal. En Espagne et en Italie, seules quelques régions notifient leurs cas. Actuellement, le VIH est principalement encore transmis par rapports hétérosexuels, mais les contaminations par rapports homosexuels tendent à augmenter. Les transmissions par usage de drogues injectables sont en régression.

En Europe centrale, seuls 3 pays sont touchés (la Pologne, la Turquie et la Roumanie)., mais bien plus faiblement que les pays d'Europe occidentale.

1.1.3 En France

Les données françaises les plus récentes, publiées par l'Institut national de veille sanitaire (InVS) en novembre 2007 (4) concernent l'évolution de la situation jusqu'au 31 décembre 2006. L'année 2006 est marquée par une diminution globale du nombre de découvertes de séropositivités (6300 cette année) ainsi que du nombre de diagnostics de Sida. Ces dernières années de surveillance de l'épidémie du VIH retrouvent 5 tendances majeures en France (6) :

- Baisse spectaculaire des cas de SIDA avérés et des décès suite à l'introduction des puissantes associations d'antirétroviraux (notamment des inhibiteurs de protéase).
- L'augmentation des pratiques sexuelles à risque chez les homo/bisexuels, surtout depuis 2000, se traduisant par un nombre accru de nouvelles séropositivités VIH et également d'infections sexuellement transmissibles (IST) dans cette population.
- La diminution du nombre d'usagers de drogue nouvellement infectés par le VIH, grâce à leur adhésion aux politiques de réduction des risques.
- Une féminisation lente de l'infection à VIH.
- L'augmentation du nombre de personnes originaires d'Afrique subsaharienne infectées par le VIH.

Ces évolutions se font très rapidement, en général sur quelques années à peine. Il est donc indispensable, d'un point de vue épidémiologique, de collecter et d'analyser des données régulièrement et très fréquemment mises à jour.

Une circulaire de 2003 (7) précise qu'il est important de faire état des nouvelles données épidémiologiques sur l'infection VIH afin, entre autres, d'analyser la dynamique globale et par région de l'épidémie et d'identifier de nouveaux groupes de population devant faire l'objet d'actions de prévention spécifique. Pour ce faire, il existe en France un système de notification obligatoire du Sida et des infections à VIH.

1.2 LE SYSTEME DE DECLARATION DU VIH/SIDA

1.2.1 Son organisation générale

La notification du VIH/SIDA est basée sur la définition O.M.S. /C.D.C. du Sida, établie en septembre 1982, et modifiée en juin 1985 puis en août 1987 (8) puis sur la définition européenne de 1993 (9;10).

Le système de surveillance du SIDA a reposé initialement sur la déclaration obligatoire des cas avérés de SIDA, instaurée en 1986 (11;12). Le Sida-maladie est effectivement entré dans la liste des maladies à déclaration obligatoire en 1986, à l'occasion d'une refonte globale du dispositif de surveillance des maladies transmissibles afin de l'adapter à l'apparition de nouvelles pathologies émergentes, dont le SIDA.

Deux décrets d'application datés du 6 mai 1999 (13;14) et réellement appliqués à partir de mars 2003 (15) prévoient de nouvelles modalités de déclaration obligatoire des maladies infectieuses : l'infection par le VIH, quelque en soit le stade, doit à présent faire l'objet d'une déclaration aux autorités sanitaires. C'est la première fois qu'un diagnostic biologique, et non une maladie déclarée, est inscrit dans la liste des maladies à déclaration obligatoire.

En effet, dans la mesure où la surveillance du SIDA ne reflète plus la dynamique de l'épidémie depuis l'introduction des puissantes associations d'antirétroviraux en 1996, la notification de la séropositivité au VIH est devenue un élément clé de la surveillance de l'épidémie, pour conduire à une évaluation de la politique de santé publique. Divers arrêtés ont précisé les modalités pratiques de notification obligatoire des cas d'infection par le VIH, le dernier datant du 16 avril 2007 (16).

Cette décision a soulevé un grand nombre de questions relatives notamment au respect du secret médical, qui a donné lieu à un nouveau décret en mai 2001 (17).

Il faut également préciser que le système LaboVIH recueille depuis 2001 l'activité de dépistage de l'ensemble des laboratoires de ville et hospitaliers.

1.2.2 La déclaration obligatoire actuellement

En pratique, la notification obligatoire du VIH chez l'adulte est initiée par les biologistes (hospitaliers et de ville), qui déclarent toute sérologie confirmée positive pour la première fois dans leur laboratoire aux médecins inspecteurs de santé publique des DDASS (Direction départementale des affaires sanitaires et sociales). Cette déclaration s'effectue avec un code d'anonymat irréversible et unique pour chaque patient, créé à partir de sa date de naissance, de son prénom, de l'initiale de son nom et de son sexe, grâce à un logiciel fourni par l'InVS.

Les cliniciens déclarent aussi les nouveaux cas avec ce même logiciel à l'InVS par l'intermédiaire des médecins inspecteurs de santé publique des DDASS.

Les médecins inspecteurs de santé publique des DDASS couplent les volets « biologiste » et « clinicien » pour chaque cas, éliminent les doublons grâce au code d'anonymat et envoient les résultats à l'InVS qui centralise les données.

Dans la réalité, ces déclarations ne sont pas exhaustives et présentent deux limites : la sous-déclaration et le retard de notification. En effet, seuls les nouveaux cas de SIDA restent aujourd'hui suffisamment déclarés. On estime entre 80% et 90% la déclaration des cas avérés de SIDA en 2004 et 2005 (18) et à 92% en 2006 (4). Celle des séropositivités est quant à elle estimée à 61% en 2004 (19) à 66% en 2005 (15) et à 64% en 2006 (4) grâce à la comparaison des données de la notification obligatoire avec le nombre de sérologies confirmées positives obtenues par l'enquête LaboVIH.

Par ailleurs, les cas sont notifiés avec un certain retard. Les publications officielles en tiennent compte en redressant les données avec un modèle mathématique (20) qui utilise la distribution des délais de déclaration des cas déjà déclarés. Ces redressements sont effectués sur les huit derniers trimestres de déclaration. L'estimation est donc d'autant moins fiable que les données sont récentes, et elle doit donc être toujours interprétée prudemment.

En conclusion, les données épidémiologiques actuellement disponibles sur les nouveaux cas d'infections par le VIH en France sont encore peu fiables.

1.3 OBJECTIF DE LA RECHERCHE

Notre étude propose d'étudier l'évolution épidémiologique des nouvelles séropositivités diagnostiquées entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2007 dans les centres hospitaliers dépendant d'un des 6 Corevih (Coordination Régionale de lutte contre l'infection à VIH) suivants : Nord, Picardie, Bourgogne, Franche-Comté, Lorraine-Champagne-Ardennes et Alsace.

La connaissance des tendances récentes locales permettra d'évaluer les politiques de prévention et d'adapter aux populations locales à risque les actions de santé publique.

Par ailleurs, des habitudes de prise en charge locale seront peut-être mises en évidence. Elles pourront être comparées entre elles et avec les référentiels actuels, afin d'analyser et d'optimiser la prise en charge des patients.

2. METHODE

2.1 CADRE DE L'ETUDE

2.1.1 Population

La population étudiée correspondait à tous les patients chez lesquels une séropositivité pour le VIH a été diagnostiquée entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2007 dans les centres hospitaliers ayant accepté de participer à l'étude et dépendant d'un des six Corevih suivants :

- Alsace
- Bourgogne
- Franche-Comté
- Lorraine-Champagne-Ardenne
- Nord
- Picardie

2.1.2 Déroulement de l'étude

C'était une étude épidémiologique observationnelle rétrospective.

Elle reposait sur la collecte tous les ans entre 2001 et 2008 d'un questionnaire standardisé, complété dans chaque centre hospitalier sollicité, par le médecin suivant le patient ou par un technicien d'étude clinique. Ce questionnaire concernait les nouveaux patients diagnostiqués séropositifs pour le VIH au cours de l'année précédente. Il était envoyé à tous les services hospitaliers susceptibles de prendre en charge des patients séropositifs pour le VIH dans les régions Alsace, Bourgogne, Franche-Comté, Lorraine-Champagne-Ardenne, Nord et Picardie. Un exemplaire de ce questionnaire figure en annexe 1. L'envoi du questionnaire, accompagné d'une lettre d'explication, avait lieu au cours du mois de mars de chaque année.

Le retour des questionnaires complétés s'effectuait pendant les mois d'avril et mai, avec une lettre de relance pour les centres n'ayant pas répondu avant mi-avril.

Un second questionnaire (annexe 2) a été élaboré, qui concernait des données de suivi pour les patients diagnostiqués entre 2000 et 2006. Il a été envoyé en même temps que le questionnaire des nouveaux séropositifs en mars 2007.

2.2 QUESTIONNAIRES

Le premier questionnaire se divisait en trois parties selon la nature des informations recueillies.

- Données générales sur le patient :

Année de naissance, sexe, séropositivité découverte au cours d'une grossesse ou non pour les femmes, département de résidence, ville où était suivi le patient, origine ethnique, situation familiale, activité professionnelle, mode de contamination.

- Données sur le diagnostic de séropositivité pour le VIH :

Date de découverte, sous-type du virus, date de la dernière sérologie connue négative, stade CDC 93, taux de CD4, charge virale, éléments cliniques de classification, découverte au stade de primo-infection ou non, date de première mise sous traitement, nature du premier traitement, mode de découverte, prise en charge par un psychologue ou psychiatre et prise en charge par une assistante sociale.

- Co-infections par les hépatites B et C au moment du diagnostic :

Pour l'hépatite B, résultats des dosages de l'antigène HBs, des anticorps antiHBs, des anticorps antiHBc, de l'antigène HBe, des anticorps antiHBe, de la PCR VHB, présence ou non d'une co-infection par le virus de l'hépatite D, instauration d'un traitement et nature de ce traitement.

Pour l'hépatite C, sérologie VHC, charge virale, génotype, score Métavir, traitement instauré, nature de ce traitement, et résultat.

Les informations recueillies dans le second questionnaire concernaient le suivi et la prise en charge thérapeutique des patients découverts séropositifs entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2006 : observance, évolution du taux de CD4 et de la charge virale, instauration ou changements éventuels de traitement avec la date, le taux de CD4, la charge virale, les motifs de ce changement et la nature du nouveau traitement débuté, date de décès, de perte de vue ou de départ pour un autre centre si il y avait lieu et signalement de tout événement intercurrent.

2.3 EXPLOITATION DES DONNEES

Les données ont été saisies grâce au logiciel Epidata 3.1, distribué par les Centers for Disease Control américains et par l'Organisation Mondiale de la Santé Il est disponible gratuitement sur l'Internet à l'adresse suivante : <http://www.epiconcept.fr/html/epidata.html>.

Les données ont ensuite été analysées avec le logiciel S.A.S version 9.1 (21).

2.3.1 Modification et création de variables pertinentes

Préalablement à l'analyse statistique, plusieurs variables ont été créées à partir de celles contenues initialement dans le questionnaire, afin de simplifier les calculs statistiques.

- La variable « âge au moment du diagnostic », calculée par la différence entre la date du diagnostic et la date de naissance des patients. Elle a été transformée en variable qualitative grâce à la création arbitraire de cinq classes d'âge : moins de 30 ans, 30 à 40 ans, 40 à 50 ans, 50 à 60 ans et plus de 60 ans.

- La variable « observance », qui comportait initialement quatre modalités, a vu les réponses « insuffisantes » et « nulles » regroupées. Ainsi trois classes se distinguent :
 - Patients hautement observants : plus de 95% des médicaments étaient effectivement pris.
 - Patients modérément observants : entre 80 et 95% des médicaments étaient effectivement pris.
 - Patients non observants : moins de 80% du traitement était effectivement pris.
- Les variables : « délai de mise sous traitement de première ligne » et « durée du traitement de première ligne » ont été créées.
- La variable « retard au diagnostic » était définie par un taux de CD4 inférieur à 350/mm³ au diagnostic.
- Une variable concernant la mise sous traitement dans les trois mois suivant le diagnostic a été créée.
- Les variables « nature du traitement de première ligne » et « nature du traitement de seconde ligne » ont été créées afin de différencier trois types de traitement :
 - Les traitements comprenant trois inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (NUC)
 - Les traitements comprenant une association de deux NUC et d'un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (NNUC)
 - Les traitements comprenant une association de deux NUC et d'un inhibiteur de protéase (IP).
- Enfin, la variable quantitative «taux de CD4 au diagnostic» a été regroupée en classes pour devenir une variable qualitative. Ainsi, trois classes ont été distinguées : taux inférieur à 200/mm³, taux compris entre 200 et 500 /mm³ et taux supérieur à 500/mm³.

2.3.2 L'analyse statistique des données

Elle s'est déroulée en quatre étapes :

- Analyse descriptive univariée de la population : les résultats ont été donnés en pourcentage pour les valeurs qualitatives. Pour les variables quantitatives, les moyennes, médianes et écart-types ont été calculés. Des graphiques ont été réalisés, afin de montrer l'évolution des variables d'intérêt sur les huit années concernées par l'étude.
- Analyse bivariée : les variables d'intérêt et leurs modalités ont été comparées entre elles et parfois selon les années lorsque cela nous a semblé pertinent. Le test du khi2 a été utilisé pour rechercher une association statistiquement significative entre les variables qualitatives, et le test de Student et l'analyse des variances (ANOVA) ont permis de rechercher une association statistique entre les variables quantitatives et qualitatives à une (test de Student) ou plusieurs classes (ANOVA).
- Analyse multivariée : des régressions logistiques ont été réalisées afin de mettre en évidence une relation statistiquement significative (caractérisée par un odds-ratio et son intervalle de confiance à 95%), ajustée sur certains facteurs de confusion, entre les variables qualitatives à expliquer et les éventuelles variables explicatives qualitatives ou quantitatives. Les variables explicatives introduites dans le modèle multivarié étaient celles dont le seuil de significativité p en analyse bivariée était inférieur à 0,2. Aucune régression linéaire n'a été réalisée, car aucune variable quantitative ne se prêtait à cette analyse.
- Les tests du Log Rank et le modèle de Cox ont permis de faire les analyses respectivement bivariées et multivariées pour trois variables à expliquer dépendantes du temps : la survie, le délai de mise sous traitement de première ligne et la durée de ce traitement. Des courbes de survie ont ainsi pu être réalisées.

3. RESULTATS

3.1 DESCRIPTION DE L'ECHANTILLON

3.1.1 Effectifs

Les effectifs des nouveaux séropositifs déclarés chaque année dans les différents Corevih sont résumés dans le tableau I et leur évolution est représentée dans la figure 1.

Des différences importantes selon les années ont été observées, avec un effectif maximum (n=451) atteint en 2004 et un effectif minimum (n=263) pour l'année 2000.

Au total, 3030 sujets ont été inclus dans notre étude.

Le Corevih Lorraine Champagne-Ardenne a apporté le plus grand nombre de sujets (n=857, soit 28,3%), suivi par le Corevih Nord (n=759, soit 25,0%), le Corevih d'Alsace (n=661, soit 21,8%), le Corevih Picardie (n=305, soit 10,1%), le Corevih Bourgogne (n=273, soit 9,1%) et enfin le Corevih Franche-Comté (n=175, soit 5,7%).

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	total
Alsace	47	93	61	100	103	93	78	86	661
Bourgogne	22	14	36	38	47	45	41	30	273
Franche-Comté	9	28	14	20	35	27	23	19	175
LCA	85	103	129	99	111	126	115	89	857
Nord	82	91	93	99	90	85	106	113	759
Picardie	18	11	35	38	65	44	45	49	305
Total	263	340	368	394	451	420	408	386	3030

Tableau I : Effectifs des nouveaux séropositifs par année et par Corevih

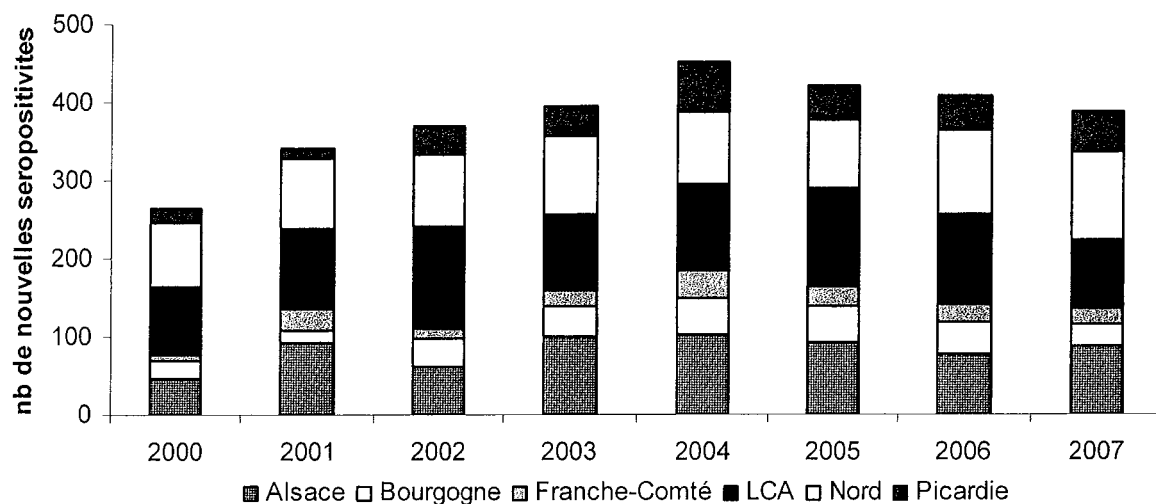


Figure 1 : Evolution des nouvelles séropositivités diagnostiquées entre 2000 et 2007 selon chaque Corevih

Le nombre de nouvelles séropositivités a augmenté de 2000 à 2004, puis a diminué en 2005 et cette baisse s'est poursuivie jusqu'en 2007.

3.1.2 Sexe :

Sur le total de 3030 sujets, la variable sexe était renseignée dans tous les cas.

Les hommes étaient au nombre de 2027 (soit 66,9 %), les femmes étaient 1003 (soit 33,1 %).

L'évolution du nombre d'hommes et de femmes selon les années et l'évolution du sex-ratio sont illustrées dans la figure 2. Les hommes sont restés majoritaires par rapport aux femmes au cours des huit années étudiées, avec un sex-ratio compris entre 1,57 en 2002 et 3,39 en 2007.

Le sex-ratio a diminué entre 2000 et 2002, puis a progressé lentement jusqu'en 2005, pour remonter franchement à partir de 2006.

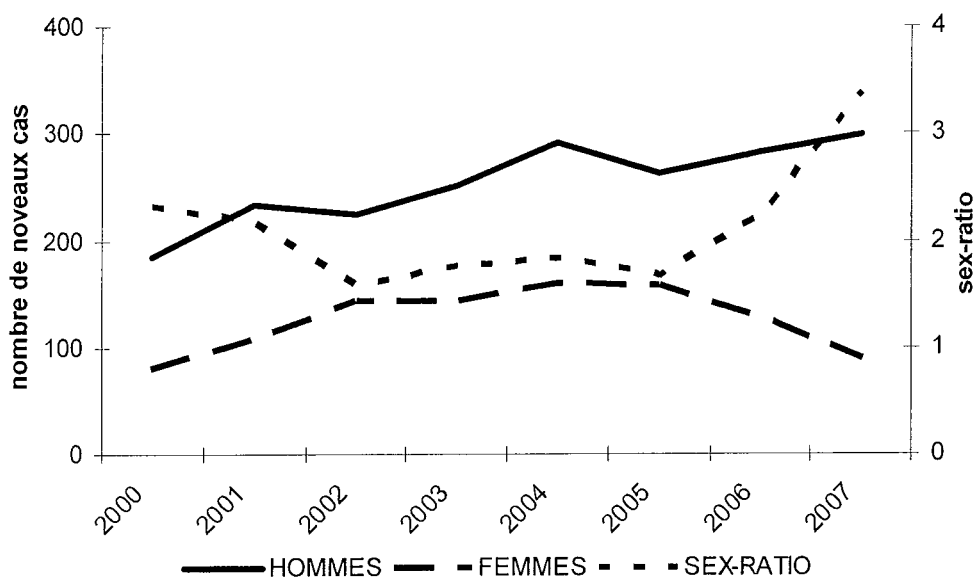


Figure 2 : Evolution des effectifs et du sex-ratio selon le sexe entre 2000 et 2007

3.1.3 Age au moment du diagnostic

L'âge moyen au moment du diagnostic sur les huit années étudiées était renseigné pour 2937 sujets. Il était de 36,9 ans ($\pm 11,0$ ans).

L'âge moyen au diagnostic selon les années, ainsi que l'écart-type, la médiane et l'âge maximum et minimum sont indiqués dans le tableau II.

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
nombre	262	249	367	394	451	420	408	386
moyenne d'âge au diagnostic (ans)	36,6	37,0	35,5	37,3	37,4	36,8	37,3	36,7
écart-type (ans)	10,9	11,6	10,5	11,4	11,3	11,1	10,8	10,7
médiane (ans)	35,2	34,8	33,6	35,6	36,1	35,4	35,7	35,0
âge minimum (ans)	15,6	16,7	16,8	16,9	11,8	15,0	18,7	0,7
âge maximum (ans)	76,5	74,7	70,2	81,6	73,6	74,0	76,6	68,2

Tableau II : Moyenne d'âge et paramètres de dispersion selon les années

L'âge moyen au diagnostic de séropositivité chez les hommes était de $38,5 \pm 10,8$ ans, et chez les femmes de $33,7 \pm 10,8$ ans ($p < 0,01$). Les caucasiens étaient aussi statistiquement plus vieux ($38,6 \pm 11,4$ ans) que les africains ($33,0 \pm 9,2$ ans). Les patients originaires des Corevih Bourgogne ($39,8 \pm 11,7$), Franche-Comté ($37,9 \pm 12,0$) et Lorraine-Champagne-Ardenne ($37,5 \pm 11,1$) étaient plus vieux que ceux originaires des Corevih Alsace ($36,2 \pm 10,3$), Nord ($36,5 \pm 11,1$) et Picardie ($34,4 \pm 10,6$) ($p < 0,01$).

3.1.4 Origine ethnique

Les sujets ont été classés en 3 catégories ethniques entre 2000 et 2007 :

- Caucasiens : 66,8 % (soit 2023 sujets)
- Africains : 26,8 % (soit 812 sujets)
- Autres (asiatiques du Sud-est et les antillais) : 6,4 % (soit 192 sujets)

L'évolution de la proportion de chaque ethnie selon les années est illustrée dans la figure 3. La proportion des patients originaires d'Afrique était en constante progression jusqu'en 2004, puis a diminué au profit de celle des caucasiens.

La proportion de la catégorie « autres » était également en nette progression depuis 2005.

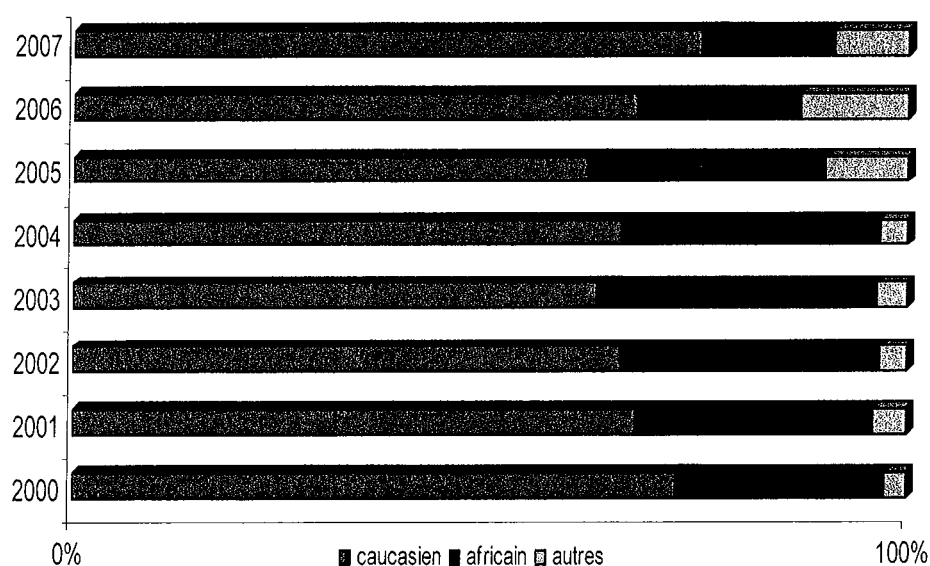


Figure 3 : Evolution de chaque ethnie entre 2000 et 2007

On notait des disparités importantes de l'origine ethnique selon les Corevih (Figure 4).

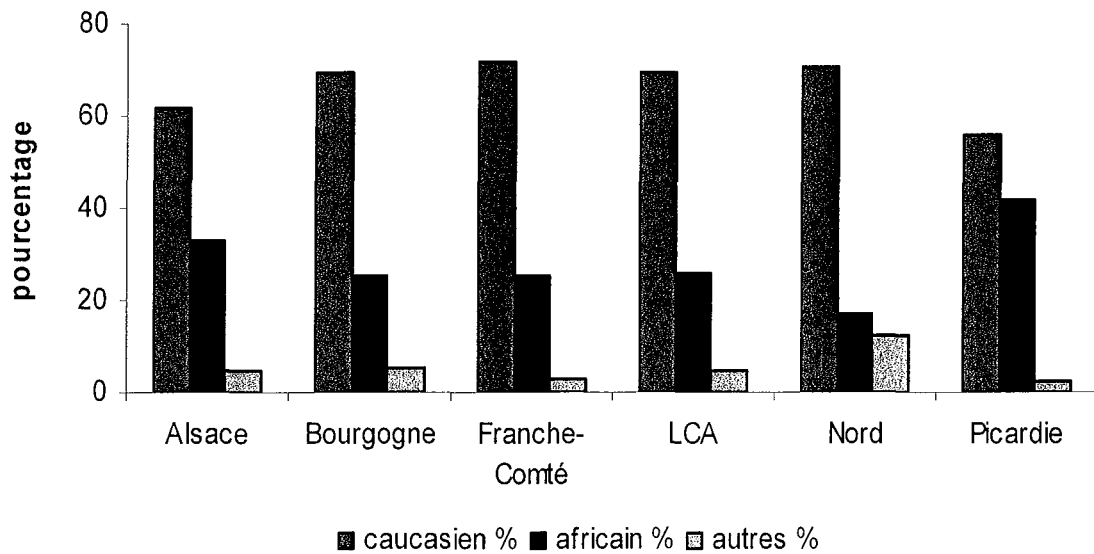


Figure 4 : Répartition de l'échantillon par ethnie et par Corevih entre 2000 et 2007

Il y avait notamment une proportion statistiquement ($p < 0,01$) plus importante de patients originaires d'Afrique dans les Corevih Picardie (42%) et Alsace (33%) par rapport aux Corevih Bourgogne (25%), Franche-Comté (25%), Lorraine Champagne-Ardenne (26%) et Nord (17%).

Les proportions d'hommes caucasiens et africains sont restées stables au cours des huit années étudiées, avec des taux respectivement proches de 80% et 15%. Par contre, la proportion de femmes africaines a lentement progressé jusqu'en 2005, pour diminuer à partir de 2005 puis se stabiliser en 2007. La proportion de femmes caucasiennes a diminué jusqu'en 2005, puis a remonté en 2006 et s'est stabilisée en 2007. La proportion de femmes d'autres ethnies était stable jusqu'en 2004, puis a progressé depuis (figure 5).

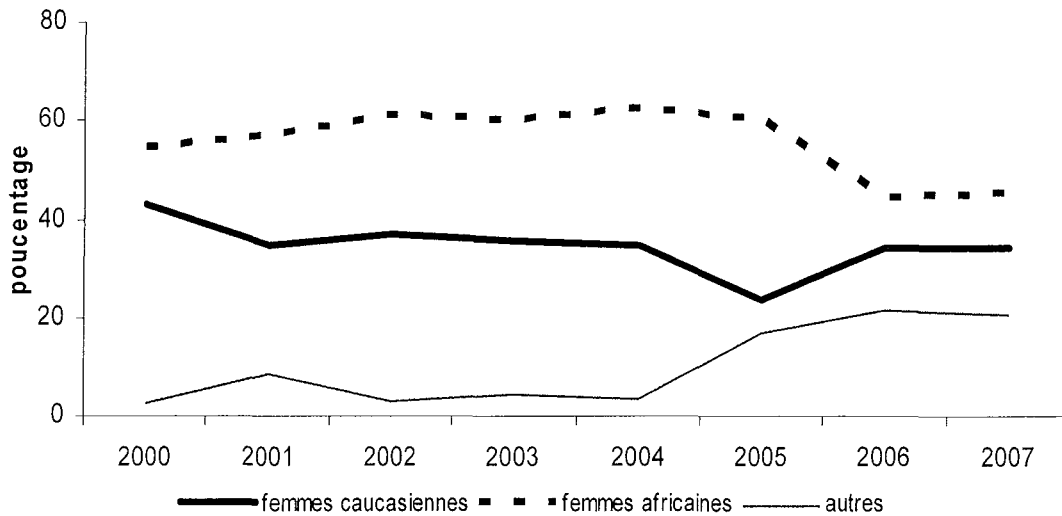


Figure 5 : Evolution de la proportion des femmes caucasiennes, africaines et d'autres origines entre 2000 et 2007

Au moment du diagnostic sur les huit années étudiées, les sujets d'origine africaine avaient un taux moyen de CD4 ($324/\text{mm}^3$) statistiquement plus faible ($p < 0.01$) que les patients caucasiens ($422/\text{mm}^3$). La figure 6 montre l'évolution du taux de CD4 au moment du diagnostic selon l'origine ethnique des patients. Si le taux moyen de CD4 au diagnostic a augmenté chez les patients d'origine caucasienne, il est resté stable chez les sujets d'origine africaine et d'origine autres.

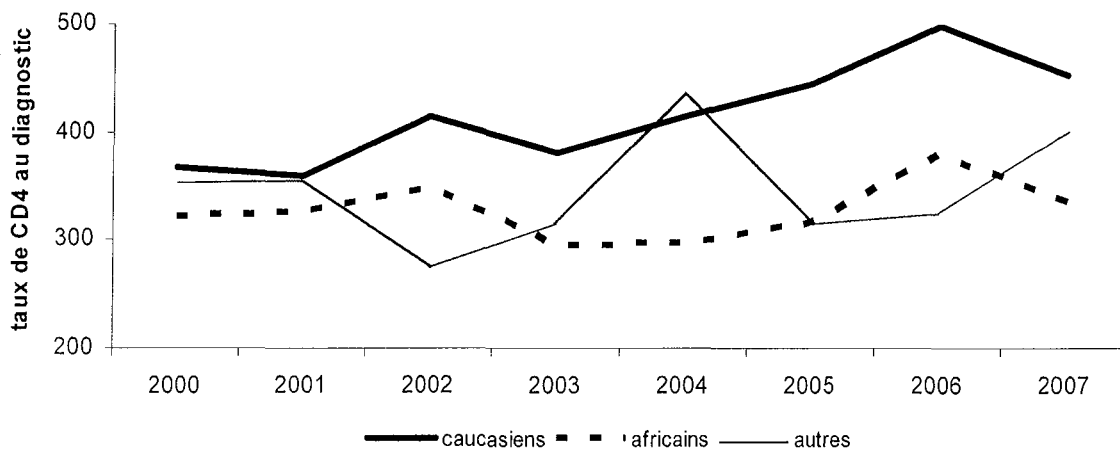


Figure 6 : Evolution du taux de CD4 au diagnostic selon l'origine ethnique entre 2000 et 2007

Les patients d'origine africaine représentent une catégorie singulière. Le tableau III décrit certaines de leurs caractéristiques et les compare avec le reste de l'échantillon :

Les patients d'origine africaine étaient plus souvent de sexe féminin, plus jeunes et plus souvent contaminés par voie hétérosexuelle. Leur séropositivité était découverte plus fréquemment au cours d'un bilan hospitalier et avec un retard au diagnostic.

		africains (%)	autres origines (%)	p
sexe	masculin	30,3	80,3	p<0,01
	féminin	69,7	19,7	
moyenne d'âge (années)		33 ± 9,2	38,3 ± 11,3	p<0,01
mode de contamination				
	homo/bisexuel	2,2	49,4	
	hétérosexuel	83,7	41,1	
	toxicomanie IV	0,25	2,7	p<0,01
	transfusion/hémophilie	2,9	0,9	
	autres	10,8	5,8	
mode de découverte				
	médecin traitant	55,5	63,6	
	CDAG	11,2	9,3	p<0,01
	bilan hospitalier	33,2	27,1	
retard au diagnostic		63,2	50,1	p<0,01

Tableau III : Caractéristiques des patients d'origine africaine et comparaison avec le reste de l'échantillon

L'évolution de ces caractéristiques entre 2000 et 2007 est représentée dans le tableau. IV :

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
âge (années) au diagnostic	33,6	32,5	31,5	34,1	32,6	32,7	32,8	32,4
CD4 au diagnostic	322	326	349	295	296	315	378	335
mode de contamination (%)								
homo/bisexuel	7,6	4,1	0,9	1,5	2,9	0	0	3,23
hétérosexuel	78,9	90,7	90,4	76,5	82,1	85	85	80,7
toxicomanie IV	0	0	0	1,5	0	0	0	0
transfusion/hémophilie	1,5	1,1	0,9	6,1	4,3	3,3	2,5	1,6
autres	12,1	4,1	7,8	14,4	10,7	11,7	12,5	14,5
mode de découverte (%)								
médecin traitant	59,1	81,4	73,1	67,4	42,7	39,2	40,5	32,3
CDAG	6,1	6,2	10,4	9,1	10,9	15,8	13,9	19,3
bilan hospitalier	34,8	12,4	16,5	23,5	46,4	45	45,6	48,4
retard au diagnostic (%)	56,1	58,7	54,8	72,7	71,4	62,5	66,2	51,6

**Tableau IV: Evolution des caractéristiques des patients d'origine africaine
entre 2000 et 2007**

3.1.5 Mode de contamination

Cinq modes de contamination ont été retenus :

- Homo/bisexuel
- Hétérosexuel
- Toxicomanie intraveineuse
- Transfusion/hémophilie
- Inconnu ou autres (Materno-fœtal)

Cet item était renseigné de manière quasi exhaustive puisque l'information a été donnée pour 3027 sujets sur 3030. Les proportions de chaque mode de contamination pour les huit années étudiées étaient les suivantes : hétérosexuels dans 52,6% des cas, homo/bisexuels dans 36,7 % des cas, toxicomanie intraveineuse (IV) dans 2,1 % des cas, par transfusion/hémophilie dans 1,4% des cas, et le mode de contamination était autre ou inconnu pour 7,1% des patients (figure 7).

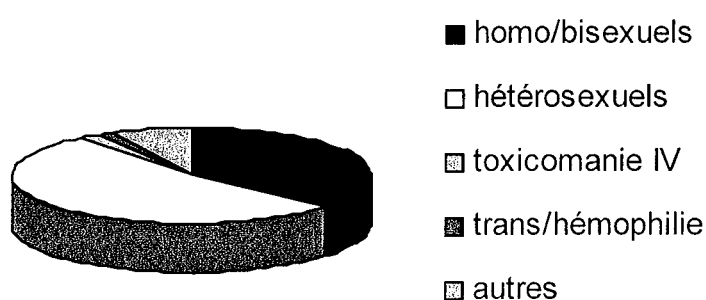


Figure 7 : proportion des différents modes de contamination entre 2000 et 2007

La figure 8 montre l'évolution du mode de contamination entre 2000 et 2007.

La proportion d'homo/bisexuels a baissé sensiblement jusqu'en 2003, puis a progressé pour atteindre 48,2% en 2007. La proportion d'hétérosexuels a suivi la tendance inverse, passant de 57,9% en 2002 à 42% en 2007. Quant à la proportion de patients contaminés par usage de drogues intraveineuses, elle a baissé chaque année depuis 2000, pour atteindre 1,1% en 2007.

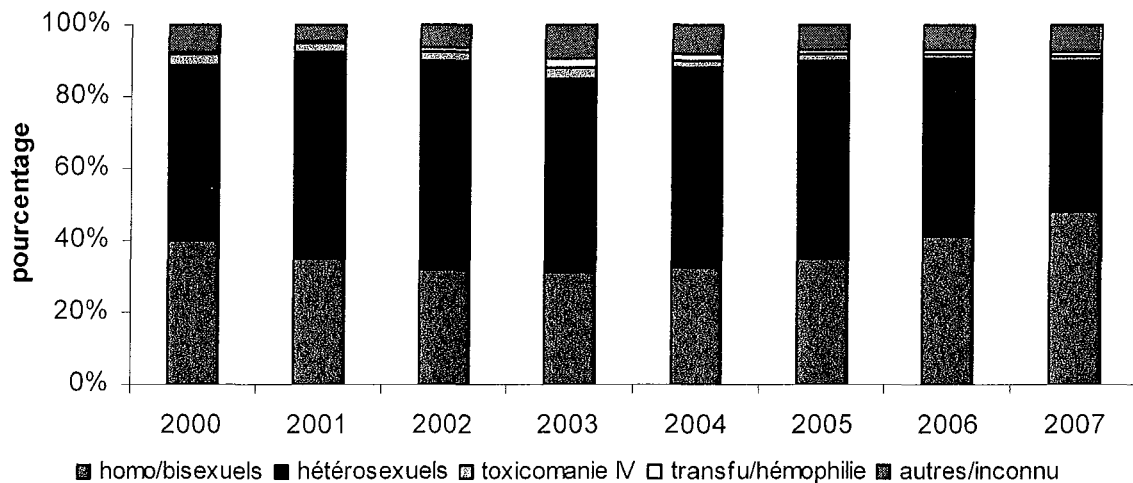


Figure 8 : Evolution des modes de contamination entre 2000 et 2007

Les patients contaminés par transfusion/hémophilie ou accident d'exposition au sang (AES) étaient plus souvent d'origine africaine (54,6 % des cas ($p < 0,01$)) que les patients contaminés par voie sexuelle ou par usage de drogues intra-veineuses.

La figure 9 montre la répartition du mode de contamination selon les Corevih entre 2000 et 2007. La proportion de contamination par voie homo/bisexuelle ne différait pas statistiquement ($p = 0,20$) entre les six Corevih, puisqu'il y avait 34,2 % de patients contaminés par rapports homo/bisexuels en Alsace, 34,1 % en Bourgogne, 36 % en Franche-Comté, 36,7 % en Lorraine Champagne Ardennes, 43,5 % dans le Nord et 28,6 % en Picardie. Cependant, des différences ont pu malgré tout être soulignées, comme une proportion de contamination par voie homo/bisexuelle plus importante dans la région Nord et une proportion de contamination par voie hétérosexuelle plus grande dans la région Picardie.

Le pourcentage de contamination par voie toxicomane intraveineuse n'était pas différent statistiquement ($p = 0,30$) entre les six Corevih : 2,3% pour l'Alsace, 2,2% pour la Bourgogne, 0 % pour la Franche-Comté, 1,3 % pour la Lorraine Champagne Ardennes, 1,7% pour le Nord et 0 % pour la Picardie.

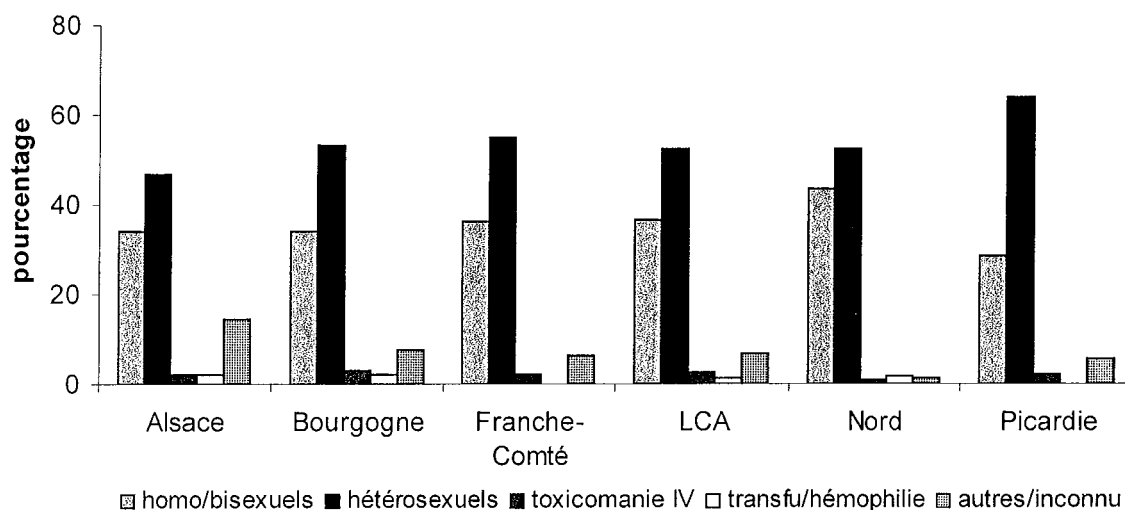


Figure 9 : répartition du mode de contamination selon les Corevih entre 2000 et 2007

3.1.6 Les homo/bisexuels

Le nombre de patients contaminés par voie homo/bisexuelle était de 1113, soit 36,7 %.

Le tableau V résume les principales caractéristiques de la population homo/bisexuelle et la compare avec le reste de notre échantillon.

	homo/bisexuels en %	autres en %	p
moyenne d'âge (années)	36,3 ± 9,5	37,2 ± 11,8	p<0,01
ethnie			
caucasienne	95,2	50,3	p<0,01
africaine	1,6	41,5	
autres	3,1	8,2	
mode de découverte			
médecin traitant	64,9	59,2	p<0,01
CDAG	13,1	8,1	
bilan hospitalier	22	32,7	
retard au diagnostic	43,5	59,4	p<0,01

Tableau V : Caractéristiques des homo/bisexuels et comparaison avec le reste de l'échantillon

La population des patients contaminés par voie homo/bisexuelle était statistiquement différente du reste de notre échantillon en ce qui concerne le sexe (les homo/bisexuels sont quasi-exclusivement de sexe masculin), l'âge (les homo/bisexuels sont plus jeunes), l'origine ethnique (les homo/bisexuels étaient plus souvent d'origine caucasienne), le mode de découverte (les homo/bisexuels étaient plus souvent diagnostiqués par le médecin traitant et moins souvent au cours d'un bilan hospitalier) et le retard au diagnostic (la proportion d'homo/bisexuels ayant un retard au diagnostic était plus faible que pour le reste de l'échantillon).

Le tableau VI résume l'évolution des ces caractéristiques au cours des huit années de notre étude.

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
moyenne d'âge (années) au diagnostic	35,6	37,1	36,1	36,4	37,4	36,7	36,3	35,4
CD4 au diagnostic	409	393	432	406	439	451	558	504
origine ethnique (%)								
caucasien	93,4	95,8	95,7	95,9	95,9	95,9	94,1	95,1
africain	4,7	3,4	0,9	1,7	2,7	0	0	1,1
autre	1,9	0,8	3,4	2,4	1,4	4,1	5,9	3,8
mode de découverte (%)								
médecin traitant	61,9	77,3	68,6	73,2	57,5	62,6	57,9	62
CDAG	15,2	11,8	14,4	13	13	14,3	14,9	8,5
bilan hospitalier	22,9	10,9	17	13,8	29,5	23,1	27,2	29,5
retard au diagnostic (%)	46,2	50,4	43,2	66,7	47,2	41,5	33,9	29,6

Tableau VI : Evolution des caractéristiques des patients contaminés par voie homo/bisexuelle entre 2000 et 2007

On a remarqué notamment une diminution de la proportion d'homo/bisexuels avec un retard au diagnostic, ainsi qu'un nombre de CD4 au diagnostic qui avait tendance à augmenter.

3.1.7 Mode de découverte

Au cours des huit années de notre étude, le mode de découverte de la séropositivité pour le VIH s'était réparti de la manière suivante :

- Par le médecin traitant : 61,2 % (n=1718)
- Par un CDAG : 9,9 % (n=277)
- A la suite d'une hospitalisation : 28,9 % (n=809)

Les patients contaminés par rapports homo/bisexuels ont été diagnostiqués plus fréquemment ($p<0,01$) dans un CDAG (13,1 % contre 8,1 % pour le reste de l'échantillon) et moins fréquemment au cours d'un bilan hospitalier (22 % contre 32,7 % pour les autres modes de contamination).

Les femmes (32,7 % contre 26,8 % pour les hommes) et les patients d'origine africaine (33,2 % contre 26,7 % pour les caucasiens) étaient plus souvent diagnostiqués au cours d'un bilan hospitalier.

Après ajustement sur les différentes variables significatives en analyse uni variée, l'analyse multi variée a montré un lien statistiquement significatif entre le taux de $CD4<200/mm^3$ et le fait de découvrir la séropositivité pour le VIH au cours d'un bilan hospitalier ($p<0.01$).

La figure 10 montre l'évolution du mode de découverte de la séropositivité pour le VIH entre 2000 et 2007. On a noté une baisse de la découverte par les médecins traitants, au profit du diagnostic au cours d'un bilan hospitalier.

La proportion des découvertes dans un CDAG était restée stable.

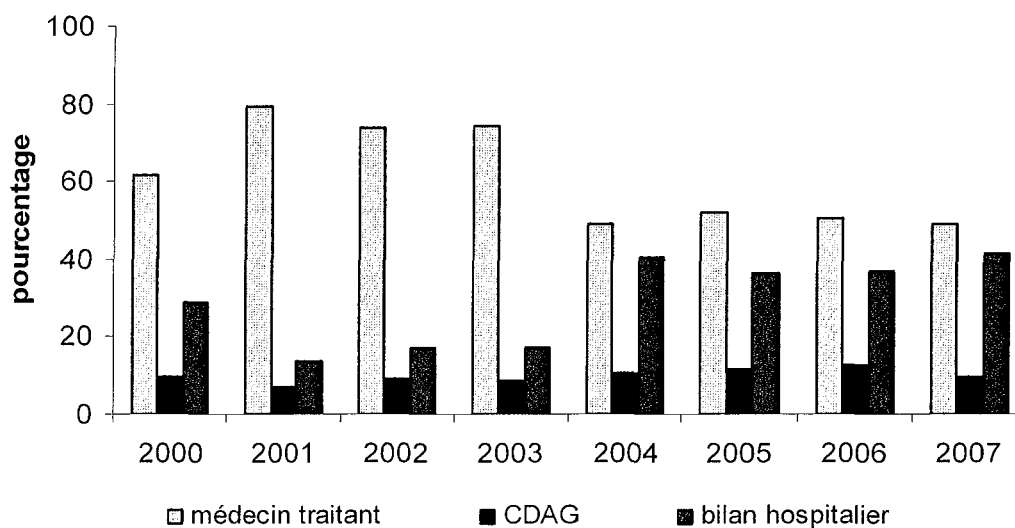


Figure 10 : Evolution du mode de découverte entre 2000 et 2007

3.1.8 Séropositivités découvertes pendant la grossesse

Le nombre de séropositivités découvertes pendant la grossesse était de 166 pendant les huit années de notre étude, ce qui représentait 18,5 % des femmes découvrant leur séropositivité.

La figure 11 montre l'évolution du nombre brut et du pourcentage de femmes découvrant leur séropositivité au cours d'une grossesse entre 2000 et 2007.

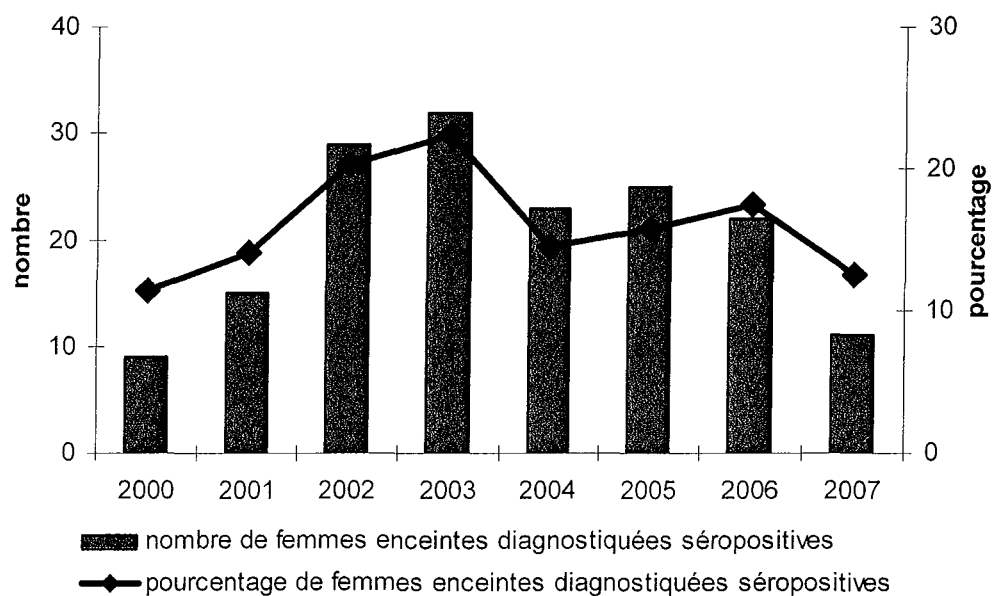


Figure 11 : Evolution des séropositivités découvertes pendant une grossesse entre 2000 et 2007

Après une augmentation de la proportion et du nombre de femmes découvrant leur séropositivité au cours d'une grossesse jusqu'en 2003, ces chiffres étaient à la baisse depuis.

L'étude de l'origine ethnique des femmes découvrant leur séropositivité au cours d'une grossesse a montré qu'il y avait statistiquement plus de femmes d'origine africaine que d'origine caucasienne ($p < 0,01$). En effet, 11,5 % des femmes d'origine caucasienne étaient enceintes au moment de la découverte de la séropositivité pour le VIH, contre 18,9 % pour les femmes d'origine africaine.

La figure 12 décrit l'évolution de la proportion des femmes découvrant leur séropositivité au cours d'une grossesse selon leur origine ethnique entre 2000 et 2007. Depuis 2004 une augmentation du pourcentage des femmes enceintes d'origine caucasienne et une diminution de la proportion des femmes enceintes d'origine africaine ont été remarquées. A noter également l'augmentation très récente de la proportion de femmes enceintes d'origines autres que caucasienne ou africaine.

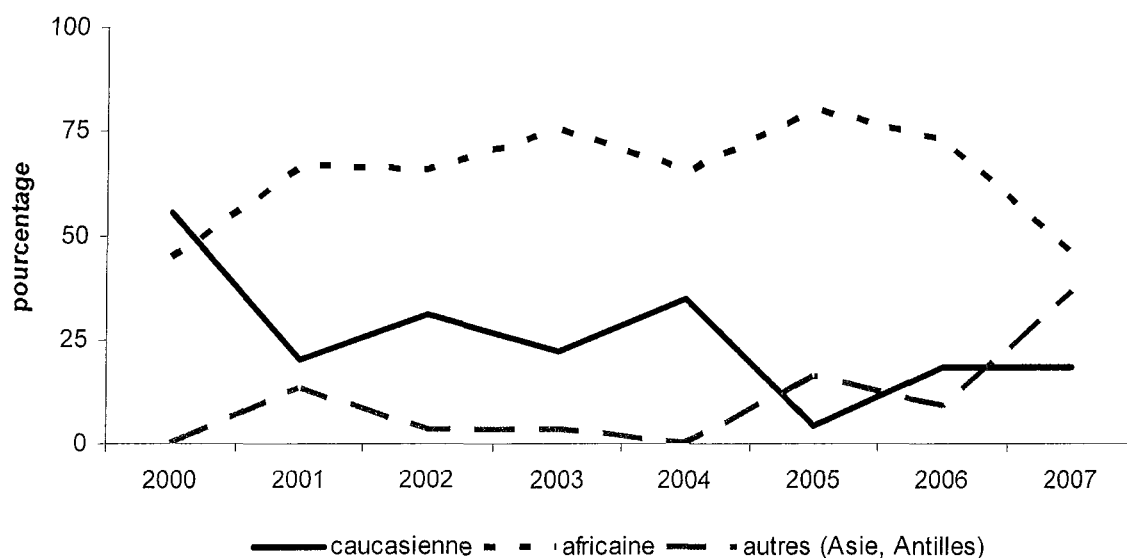


Figure 12 : Evolution de l'origine ethnique des femmes découvrant leur séropositivité au cours d'une grossesse entre 2000 et 2007

Sur les 166 séropositivités découvertes au cours d'une grossesse dans notre étude, 118 (71,1%) ont été traitées dans les 3 mois. La combinaison NUC+IP était choisie dans 78 cas (66,1%), l'association NUC+NNUC dans 8 cas (6,8 %) et 2 ou 3 NUC seuls dans 32 cas (27,1%).

3.1.9 Recours à l'aide psychologique et sociale

Pour le recours à l'aide psychologique, le nombre de réponses était de 2912. Elles se répartissaient comme suit : OUI à 36,4 %, NON à 42,2 % et NE SAIT PAS à 21,4 %.

Quant au recours à une assistance sociale, le nombre de réponse était de 2910.

Il y avait 23,8 % de OUI, 51,9 % de NON et 24,3 % de NE SAIT PAS.

L'évolution de la proportion de sujets ayant eu recours à une aide psychologique et/ou à une assistance sociale était restée stable entre 2000 et 2007.

Le recours à une assistance sociale était statistiquement ($p < 0,01$) plus important chez les patients originaires d'Afrique (59,7 %) que chez les patients d'origine caucasienne (26,3 %).

De même, le recours à l'aide sociale était statistiquement ($p < 0,01$) plus fréquent dans le Corevih Nord (67,5 %) que dans les cinq autres Corevih.

Il n'y avait par contre aucune différence significative concernant l'aide psychologique.

3.1.10 Activité professionnelle

L'item « activité professionnelle » était renseigné pour 2642 sujets, soit 87,2 % des patients.

Les réponses se sont réparties comme suit :

- En activité : 58,2 % (soit 1536 patients)
- Au chômage : 8,9 % (soit 235 patients)
- En retraite : 3,5 % (soit 93 patients)
- Autres (étudiants...) : 29,4 % (soit 778 patients)

L'évolution de la proportion de chaque catégorie entre 2000 et 2007 était restée stable.

La présence d'une activité professionnelle était significativement plus fréquente chez les hommes (70,8 % avaient une activité professionnelle au moment du diagnostic) que chez les femmes (30,7 %), et chez patients d'origine caucasienne (72,7 %) plutôt que chez les personnes d'origine africaine (25,4 % travaillaient) ($p < 0,01$).

Il n'y avait pas de différence concernant le taux d'emploi selon les Corevih.

3.2 CARACTERISTIQUES MEDICALES AU DIAGNOSTIC

3.2.1 Sérotype, taux de CD4 et charge virale

Le sérotype du virus était renseigné pour 3016 sujets, soit 99,5 %. Le sérotype 1 était présent en très large majorité puisqu'il représente 98,6% des patients. Le sérotype 2 était retrouvé chez 31 patients (soit 1,0%). Dix patients étaient co-infectés par les 2 sérotypes (soit 0,3 %).

Le tableau VII résume les données quantitatives du taux de CD4 et de la charge virale, ainsi que leurs paramètres de dispersion. La moyenne du taux de CD4 au diagnostic a augmenté depuis 2003, et la médiane de la charge virale a eu tendance à diminuer.

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
taux de CD 4 (en mm ³)								
nombre de sujets	262	340	366	303	370	419	398	383
moyenne	356	350	389	347	378	395	453	428
écart-type	265	266	291	275	270	298	755	329
médiane	341	319	364	308	377	346	366	405
min	0	1	0	2	7	5	1	1
max	1597	1310	1683	1236	1728	1561	1750	1687
charge virale (en copies/ml)								
nombre de sujets	259	338	364	286	368	407	392	382
médiane	69322	65000	41100	39050	46073	48978	40175	41212

Tableau VII : Evolution du taux de CD4 et de la charge virale entre 2000 et 2007

3.2.2 Stade clinique au moment du diagnostic

La figure 13 décrit l'évolution de la catégorie CDC 93 des patients au moment du diagnostic entre 2000 et 2007. La majorité des sujets appartenait à la catégorie A, qui avait d'ailleurs tendance à progresser aux dépens des catégories B et surtout C.

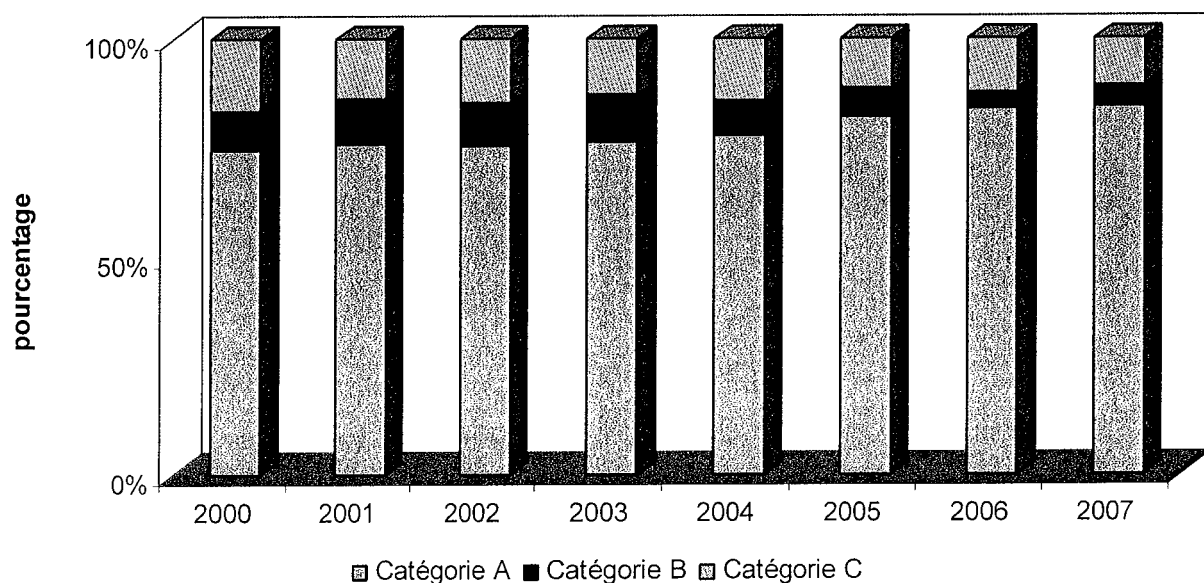


Figure 13 : Evolution de la catégorie CDC 93 au moment du diagnostic entre 2000 et 2007

Les patients contaminés par rapports homo/bisexuels étaient plus souvent diagnostiqués au stade A (81,8 %) que le reste de notre échantillon ($p < 0,01$).

3.2.3 Les primo-infections

Le taux de renseignement concernant les primo-infections était de 86,9% (soit 2634 réponses). La proportion de primo-infections était de $11,5 \pm 3,8$ %.

La figure 14 reporte l'évolution du pourcentage et du nombre brut de patients primo-infectés entre 2000 et 2007. On a noté une tendance constante à la progression des primo-infections, tant en nombre qu'en proportion.

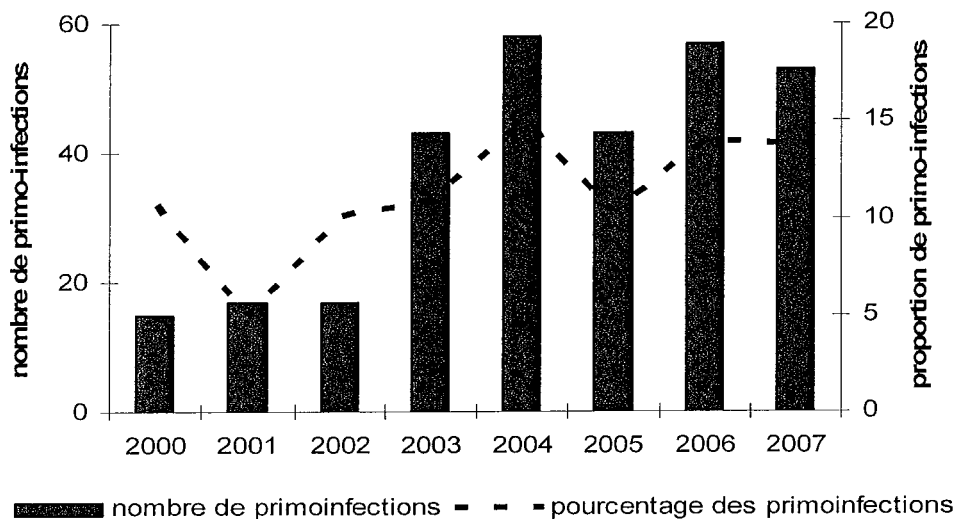


Figure 14 : Evolution des sujets primo-infectés entre 2000 et 2007

Le tableau VIII résume les principales caractéristiques des patients primo-infectés et les compare avec le reste de l'échantillon.

	primo-infectés en %	autres en %	p
sexe			
masculin	83,8	65,2	p<0,01
féminin	16,2	34,8	
moyenne d'âge (ans)	36,1 ± 10,2	37,2 ± 11,3	p=0,12
CD 4 au diagnostic	501 ± 249	381 ± 415	p<0,01
CV au diagnostic	1100000	165000	p<0,01
mode de contamination			
homo/bisexuel	61,1	34,4	p<0,01
hétérosexuel	35,9	53,4	
toxicomanie IV	0,3	2,3	
origine ethnique			
caucasiens	91,4	63,9	p<0,01
africains	5,9	28,8	
autres	2,6	7,3	
activité professionnelle			
en activité	76,7	54,7	p<0,01
chômage	6,9	9,6	

Tableau VIII : Caractéristiques des patients primo-infectés et comparaison avec le reste de l'échantillon

Les primo-infectés étaient plus souvent de sexe masculin, avaient un taux de CD4 et une charge virale plus élevés que le reste de l'échantillon, étaient plus souvent contaminés par voie homo/bisexuelle, étaient plus souvent d'origine caucasienne et avaient plus souvent une activité professionnelle. La moyenne d'âge des primo-infectés entre 2000 et 2007 ($37,2 \pm 11,4$ ans) ne différait statistiquement pas de celle des non primo-infectés ($36,0 \pm 11,3$ ans). ($p=0,842$). Cependant la figure 15 montre une augmentation de l'âge moyen au diagnostic des primo-infectés.

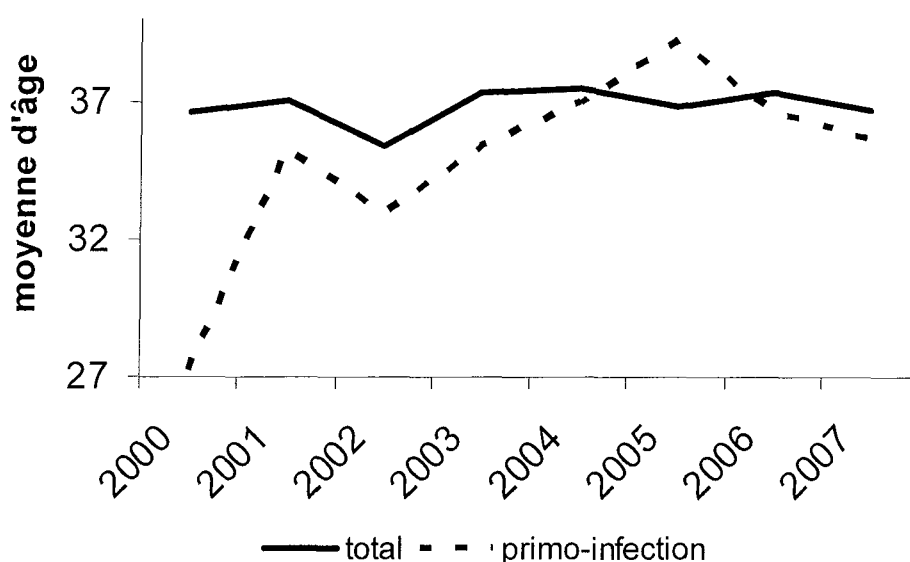


Figure 15: Evolution de l'âge des patients primo-infectés entre 2000 et 2007

La comparaison de l'évolution de la proportion de patients découverts au stade de primo-infection chez patients contaminés par rapports homo/bisexuels et dans le reste de l'échantillon (figure 16) montrait une progression globale du nombre de primo-infections, mais beaucoup plus importante chez les patients contaminés par rapports homo/bisexuels.

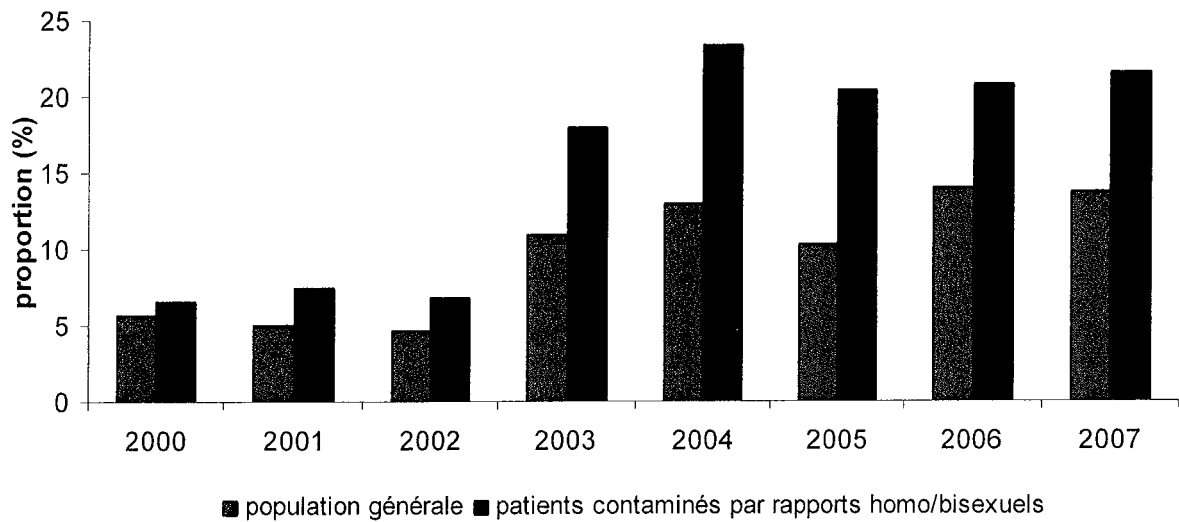


Figure 16 : Evolution de la proportion de primo-infection chez les patients contaminés par rapports homo/bisexuels et dans le reste de l'échantillon.

C'est ce que l'on retrouve dans la figure 17, qui décrit l'évolution du mode de contamination des primo-infectés, avec une augmentation des homo/bisexuels aux dépens des hétérosexuels.

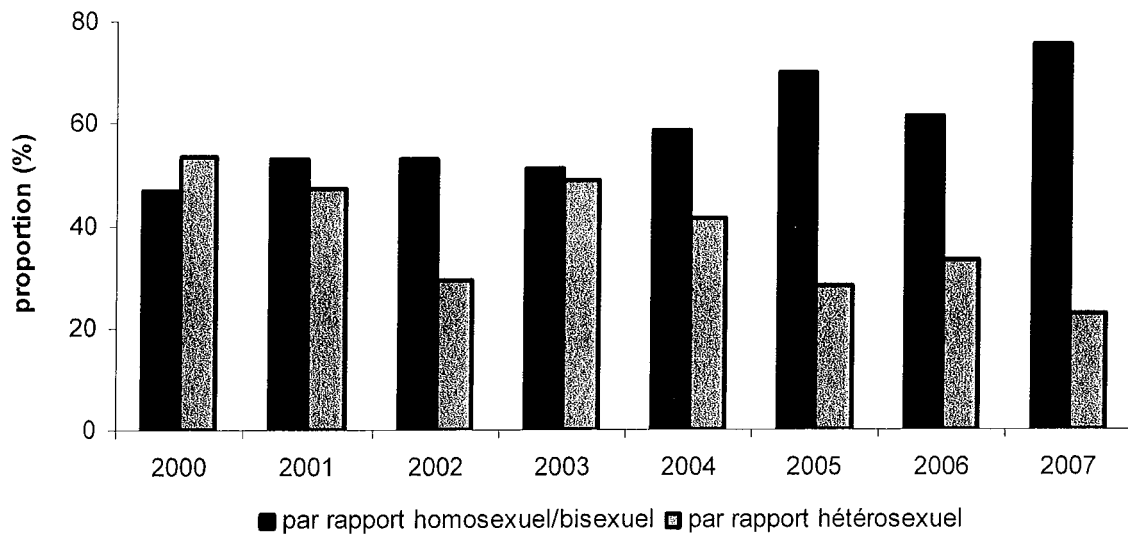


Figure 17 : Evolution du mode de contamination chez les primo-infectés entre 2000 et 2007

Concernant l'instauration d'un traitement chez les primo-infectés, la figure 18 décrit l'évolution de la proportion de patients primo-infectés mis sous traitement dans les 3 mois suivant le diagnostic, et compare avec le taux de CD4 au diagnostic : pour un taux de CD4 constant au diagnostic, la proportion de patients primo-infectés traités rapidement a diminué depuis 2002-2003.

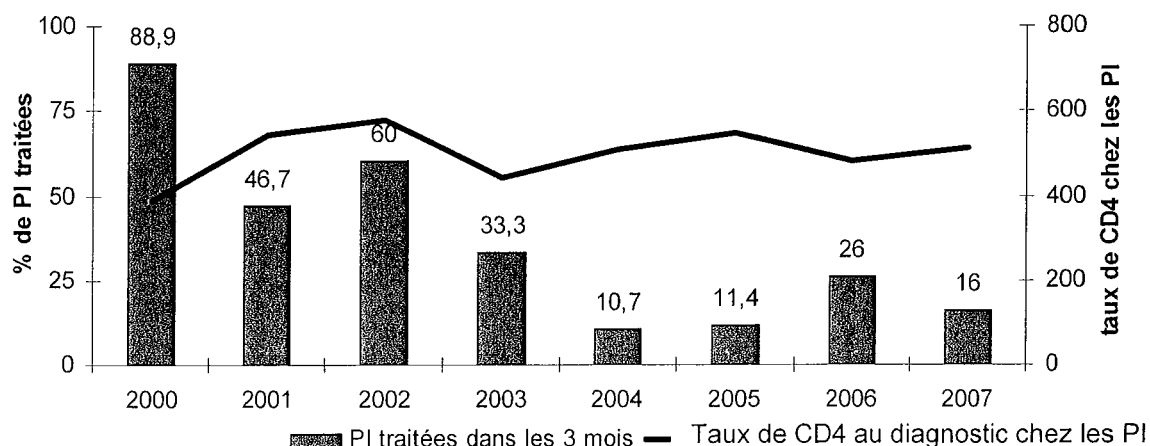


Figure 18 : Evolution de la proportion de primo-infections traitées dans les 3 mois et taux de CD4 à la découverte.

La figure 19 montre quand à elle que le taux de patients traités précocement et ayant un taux de CD4 au diagnostic supérieur à 350/mm³ a augmenté depuis 2005 après avoir diminué jusqu'en 2004.

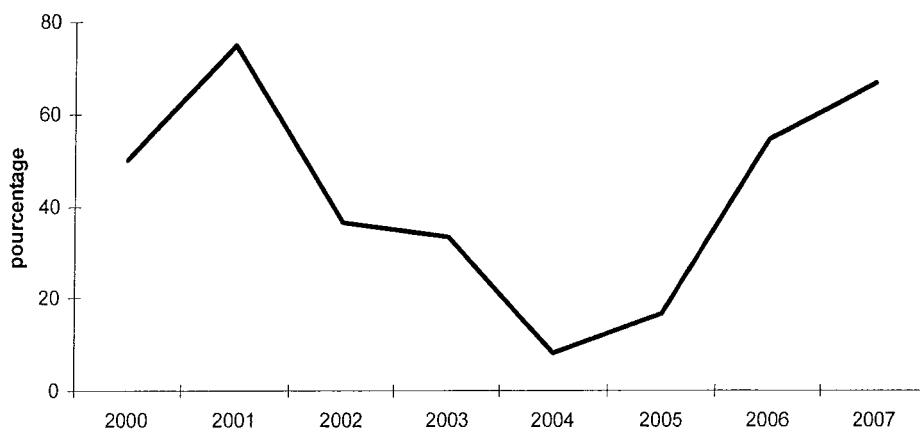


Figure 19 : Evolution de la proportion de patients primo-infectés avec un taux de CD4 supérieur à 350/mm³ au diagnostic mis sous ARV dans les 3 mois

3.2.4 Infection opportuniste

Au moment du diagnostic, une infection opportuniste classant SIDA était présente chez 26,4% des sujets (soit n=634) pour lesquels l'item était renseigné.

La figure 20 représente le nombre des principales infections opportunistes classant SIDA diagnostiquées dans notre étude, selon les années. La plus fréquente est restée la pneumocystose, suivie par la tuberculose, la candidose œsophagienne et la cachexie.

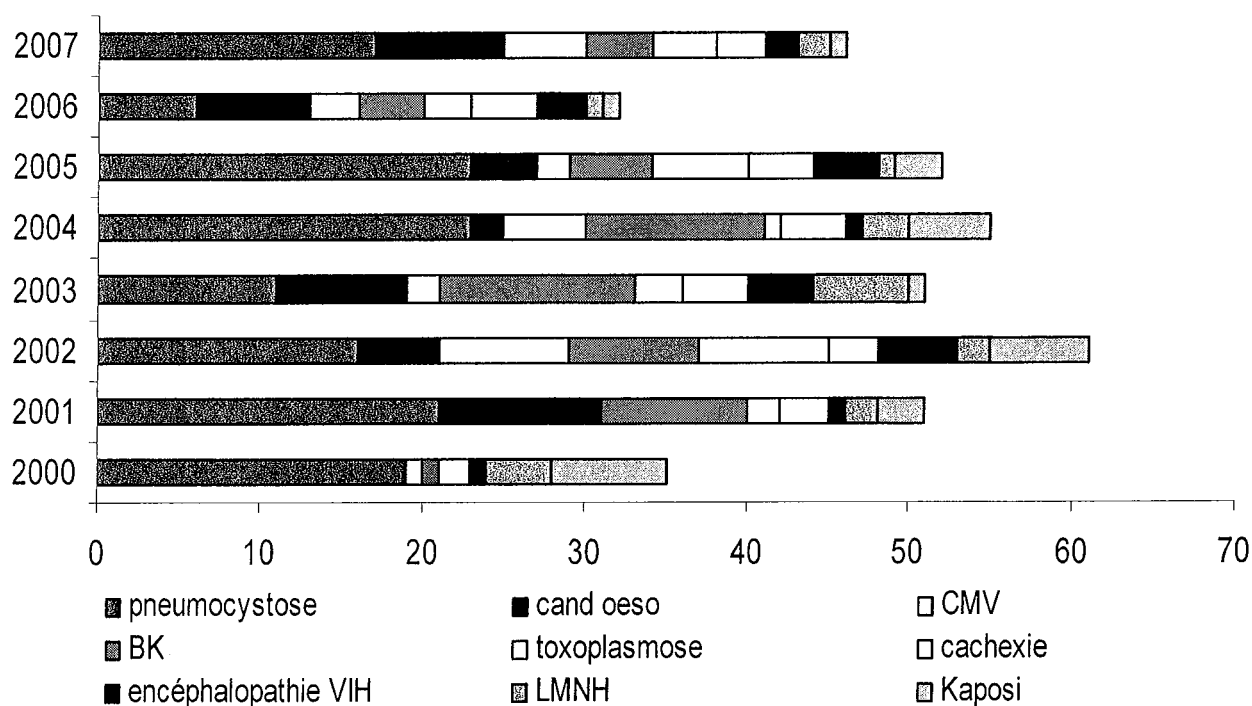


Figure 20 : Evolution des principales infections opportunistes entre 2000 et 2007

La figure 21 représente l'évolution de la proportion de patients atteints d'une infection opportuniste classant SIDA au moment du diagnostic. Ce nombre a considérablement diminué entre 2000 et 2007, passant de 24,7 % des patients diagnostiqués en 2000 à 15% en 2007.

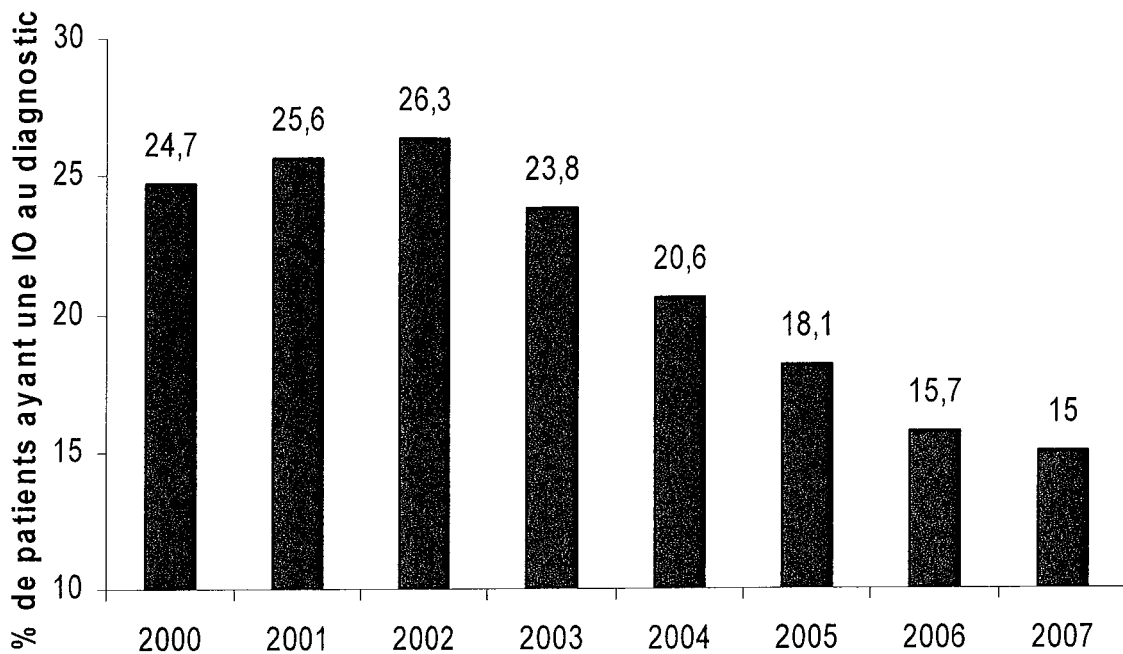


Figure 21 : Evolution de la proportion de patients ayant une infection opportuniste classant SIDA au moment du diagnostic entre 2000 et 2007

3.2.5 Retard au diagnostic

La variable « retard au diagnostic » était définie par un taux de CD4 inférieur à 350/mm³ au moment du diagnostic.

La proportion de patients découverts séropositifs pour le VIH avec un retard au diagnostic était de 53,6 % (soit n=1623).

Les caractéristiques (test du Khi2) de ces patients sont résumées dans le tableau IX.

Les patients découverts séropositifs pour le VIH avec un retard au diagnostic étaient plus âgés que ceux découverts sans retard au diagnostic. Les patients d'origine africaine étaient plus souvent diagnostiqués avec retard que les patients d'origine caucasienne. Et les patients contaminés par rapports homo/bisexuels ou par usage de drogues intra-veineuses étaient également diagnostiqués plus tardivement que les patients contaminés par rapports homo/bisexuels.

	avec retard au diagnostic	sans retard au diagnostic	p
sexe			
hommes	65,5 %	66,3 %	ns
femmes	35,3 %	33,7 %	
moyenne d'âge	38,2 ± 11,7	35,2 ± 10,9	p<0,001
origine			
caucasiens	60,3 %	72,1 %	p<0,001
africains	39,7 %	27,9 %	
modes de contamination			
homo/bisexuel	29,5 %	41,9 %	p<0,001
hétérosexuel	57,9 %	49,4 %	
toxicomanie IV	2,2 %	2,1 %	

Tableau IX: Caractéristiques et comparaison des patients concernant le retard diagnostique

L'évolution de la proportion de sujets ayant un retard au diagnostic est décrite dans la figure 22. Ce pourcentage est resté stable de 2000 à 2002, puis a augmenté en 2003, pour ne cesser de diminuer depuis.

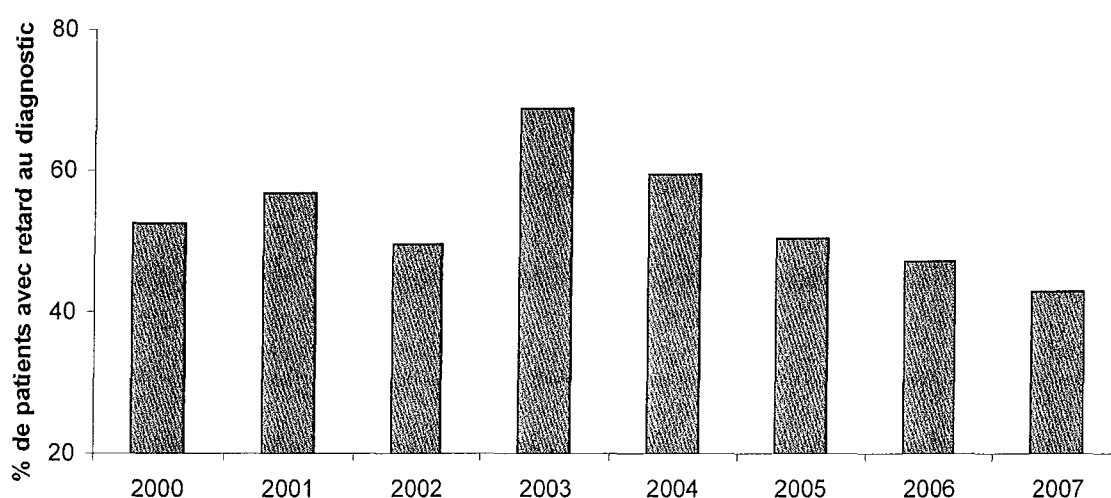


Figure 22: Evolution de la proportion de sujets diagnostiqués avec un retard au diagnostic entre 2000 et 2007

La figure 23 s'intéresse à l'évolution de la proportion de patients diagnostiqués avec retard en fonction de leur mode de contamination et de leur origine ethnique. La baisse observée à partir de 2003 concernait aussi bien les patients contaminés par rapports homo/bisexuels, les patients d'origine africaine ainsi que ceux d'origine caucasienne. Cependant, la diminution était plus importante pour les patients contaminés par rapports homo/bisexuels et les patients d'origine caucasienne.

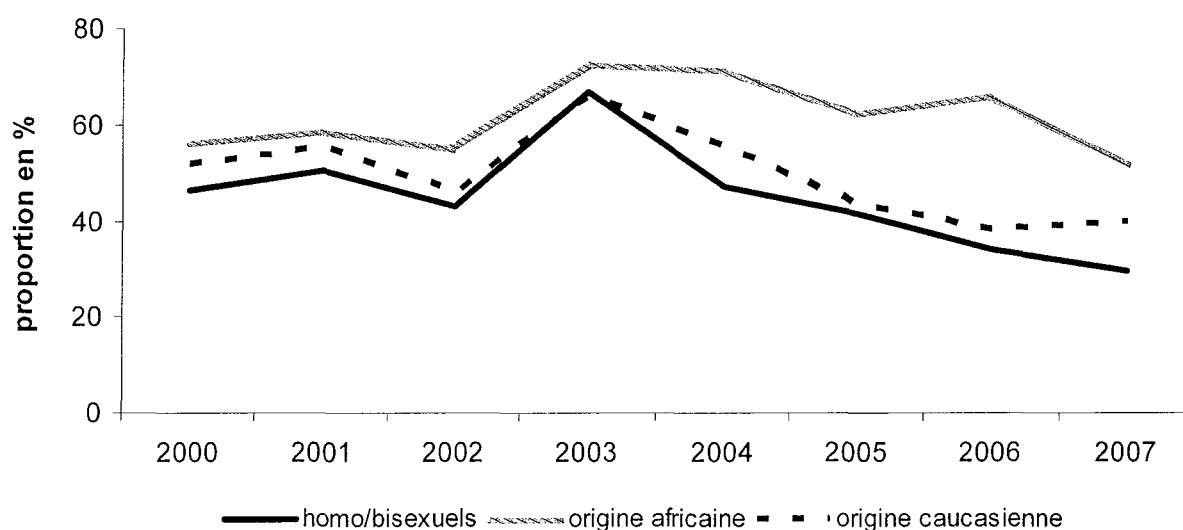


Figure 23 : Evolution de la proportion de sujets contaminés par rapports homo/bisexuels, de sujets d'origine africaine ou caucasienne diagnostiqués avec un retard au diagnostic entre 2000 et 2007

Les facteurs prédictifs d'un retard au diagnostic sont figurés dans le tableau X.

Toutes les modalités avec $p < 0,2$ en analyse univariée ont été prises en compte dans la régression logistique. Les facteurs qui apparaissent statistiquement prédictifs d'un retard au diagnostic sont l'âge, le Corevih (Nord, Bourgogne et dans une moindre mesure Lorraine-Champagne-Ardenne), la contamination par voie hétérosexuelle, l'origine africaine, la découverte de la séropositivité au cours d'un bilan hospitalier. Les femmes qui découvrent leur séropositivité au cours d'une grossesse ont moins souvent de retard au diagnostic.

	OR	IC 95%	p
Age			
18 à 30 ans	1		
30 à 40 ans	1,7	1,3-2,2	p<0,01
40 à 50 ans	3,1	2,1-4,4	p<0,01
50 à 60 ans	2,2	1,0-4,5	p<0,01
Corevih			
Alsace	1		
Bourgogne	1,4	1,0-1,9	p=0,02
Franche Comté	0,7	0,5-1,1	ns
Lorraine Champagne Ardennes	1,2	0,9-1,6	p=0,05
Nord	2,8	2,2-3,6	p<0,01
Picardie	0,9	0,7-1,2	ns
Mode de contamination			
Homo/bisexuel	1		
Hétérosexuel	1,6	1,4-1,9	p<0,01
Toxicomanie IV	1,4	0,8-2,4	ns
Origine			
Caucasienne	1		
Africaine	1,8	1,4-2,3	p<0,01
Mode de découverte			
Médecin traitant	1		
CDAG	0,5	0,3-0,7	p<0,01
Point d'appel clinique à l'hôpital	1,3	1,0-1,8	p<0,01
Grossesse			
Non	1		
Oui	0,5	0,3-0,8	p=0,01

Tableau X : Facteurs prédictifs d'un retard au diagnostic : analyse multivariée

3.2.6 Co-infections VHB-VHC

Le statut des co-infections par les virus des hépatites était renseigné pour 2921 patients (96,4%) pour l'hépatite B et pour 2972 patients (98,9%) pour l'hépatite C.

Le taux de co-infectés VIH-VHB était de 4,32 % pour les huit années étudiées, et la proportion de co-infectés VIH-VHC était de 4,72 %.

La figure 24 retrace l'évolution du taux des co-infections par les hépatites B et C selon les années. Les proportions ont diminué entre 2000 et 2007, tant pour les co-infections VIH-VHB (passant de 6,1% à 1,8%) que pour les co-infections VIH-VHC (passant de 4,9% à 2,6%). Au cours de notre étude ont été diagnostiqués 14 cas de co-infections VIH-VHB-VHC.

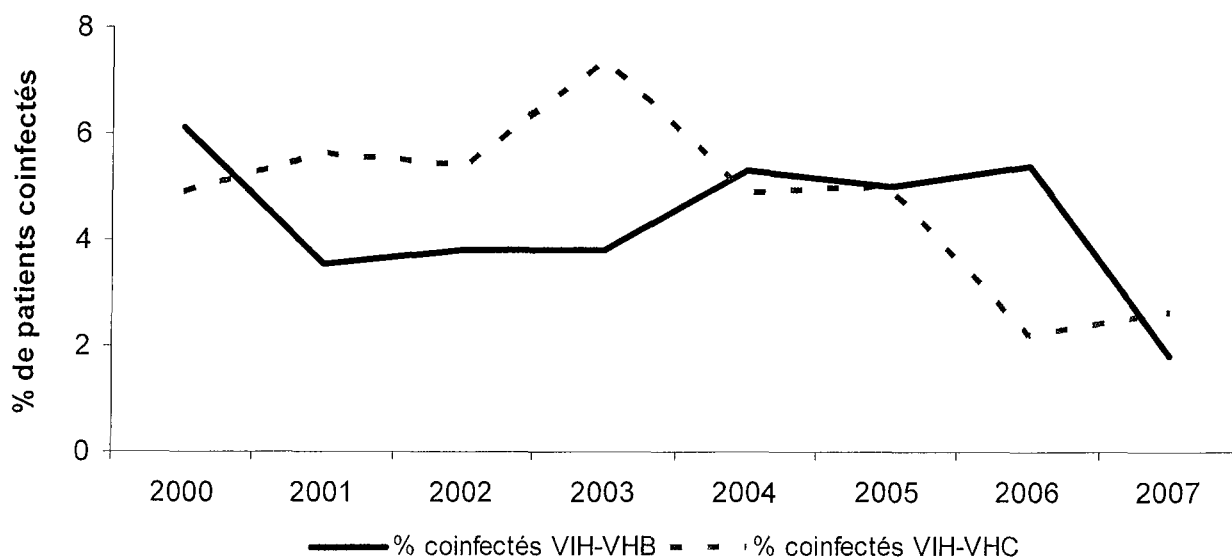


Figure 24 : Evolution des co-infections VIH-VHB et VIH-VHC entre 2000 et 2007

Les tableaux XI et XII résument les caractéristiques principales des co-infectés VIH-VHB et VIH-VHC, et les comparent (par un test du Khi 2) aux patients non co-infectés de notre échantillon.

Les co-infectés VIH-VHB étaient statistiquement plus jeunes et plus souvent étrangers que dans notre échantillon total.

Quant aux co-infectés VIH-VHC, ils étaient statistiquement plus souvent toxicomanes, mais il n'y avait pas de différence significative concernant leur âge, leur origine ou leur sexe avec le reste de notre échantillon.

	Ag HBs + (%)	Ag HBs - (%)	p
Sexe			
masculin	67,7	65,6	ns
féminin	32,3	34,4	
Age			
inférieur à 40 ans	70,9	62,1	p=0,03
supérieur à 40 ans	29,1	37,9	
origine			
caucasienne	46,7	66,8	p<0,001
autre	53,3	33,2	
mode de contamination			
homo/bisexuel	24,2	35,7	p=0,06
hétérosexuel	56,5	53,7	
toxicomanie IV	4,1	2,1	

Tableau XI : Comparaison des principales caractéristiques entre les co-infectés VIH-VHB et le reste de l'échantillon (analyse univariée)

	VHC + (%)	VHC- (%)	p
Sexe			
masculin	66,2	65,4	ns
féminin	33,8	34,6	
Age			
inférieur à 40 ans	63,9	62,7	ns
supérieur à 40 ans	36,1	37,3	
origine			
caucasienne	67,7	65,9	p=0,05
autre	32,3	34,1	
mode de contamination			
homo/bisexuel	11,3	36,4	p<0,001
hétérosexuel	35,3	54,9	
toxicomanie IV	37,5	0,3	

Tableau XII : Comparaison des principales caractéristiques entre les co-infectés VIH-VHC et le reste de l'échantillon (Analyse univariée)

La figure 25 montre l'évolution du taux de CD4 après la mise sous traitement, selon le statut VHC des patients. Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les co-infectés VIH-VHC et les séropositifs pour le VIH seul.

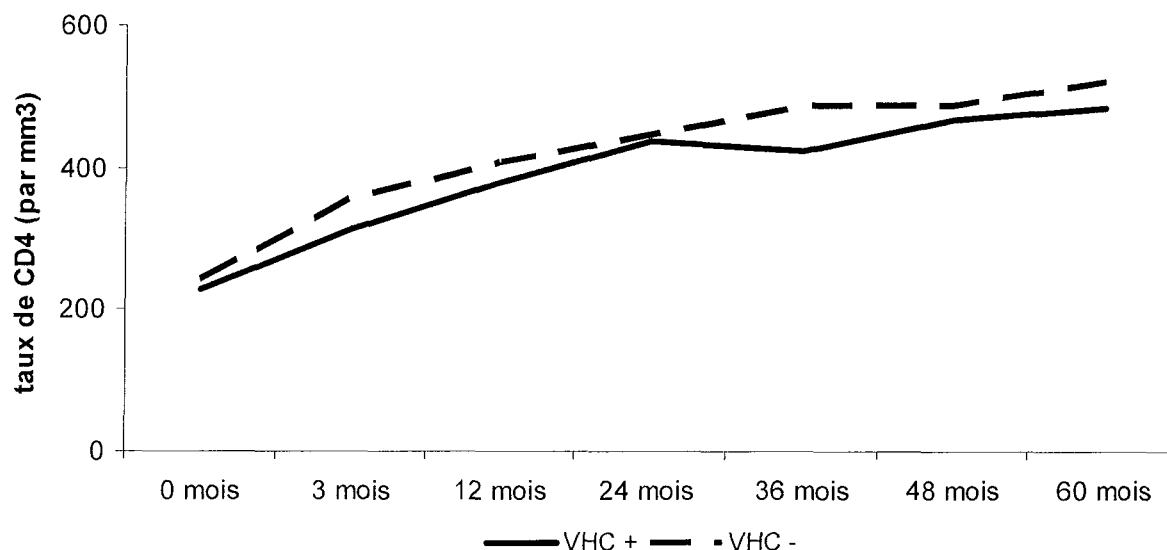


Figure 25 : Evolution du taux de CD4 après instauration d'un traitement anti rétroviral

Une étude de la survie sur 6 ans des patients séropositifs pour le VIH et co-infectés par l'un des deux ou les deux virus des hépatites B et C a été réalisée. Elle n'a pas montré d'influence des hépatites sur la mortalité des patients VIH, aussi bien en analyse univariée avec le test du Log-rank ($p=0,39$ pour l'hépatite B et $p=0,83$ pour l'hépatite C) qu'en analyse multivariée avec une régression de Cox ($p=0,99$ pour l'hépatite B et $p=0,99$ pour l'hépatite C).

3.3 TRAITEMENT

3.3.1 Instauration d'un traitement anti-rétroviral :

Le tableau XIII décrit les résultats de l'analyse multivariée étudiant les facteurs prédictifs d'une mise sous traitement anti-rétroviral.

	OR	IC 95%	p
Corevih			
Alsace	1		
Bourgogne	1.2	0,8-1,7	ns
Franche Comté	0,7	0,4-1	p=0,04
Lorraine Champagne Ardennes	0,9	0.7-1,1	ns
Nord	0,4	0,3-0,6	p<0,01
Picardie	0.6	0.4-0.8	p<0,01
Taux de CD4/mm³			
<200/mm ³	1		
200 à 500/mm ³	0.35	0.3-0.4	p<0.01
>500/mm ³	0.1	0.08-0.11	p<0.01
AgHBs positif			
Non	1		
Oui	1.7	1.1-2.8	p=0.02
Grossesse			
Non	1		
Oui	5.2	3.1-8.7	p<0.01

Tableau XIII : Facteurs prédictifs d'une mise sous traitement anti-rétroviral
(Analyse multivariée)

Les facteurs statistiquement prédictifs d'une mise sous ARV dans notre étude étaient le Corevih Alsace par rapport aux Corevih Nord, Picardie et Franche-Comté, le taux de CD4 bas, la co-infection par le VHB avec un AgHBs positif et la découverte de la séropositivité au cours d'une grossesse.

3.3.2 Délai de mise sous traitement

La figure 26 compare le taux de CD4 au moment du diagnostic chez l'ensemble des patients de l'échantillon et le taux de CD4 au moment du diagnostic chez les patients mis sous ARV dans les 3 mois : si le taux de CD4 au diagnostic a semblé progresser, notamment depuis 2003, le taux de CD4 au diagnostic chez les patients mis sous ARV dans les 3 mois a diminué jusqu'en 2005 puis a augmenté depuis.

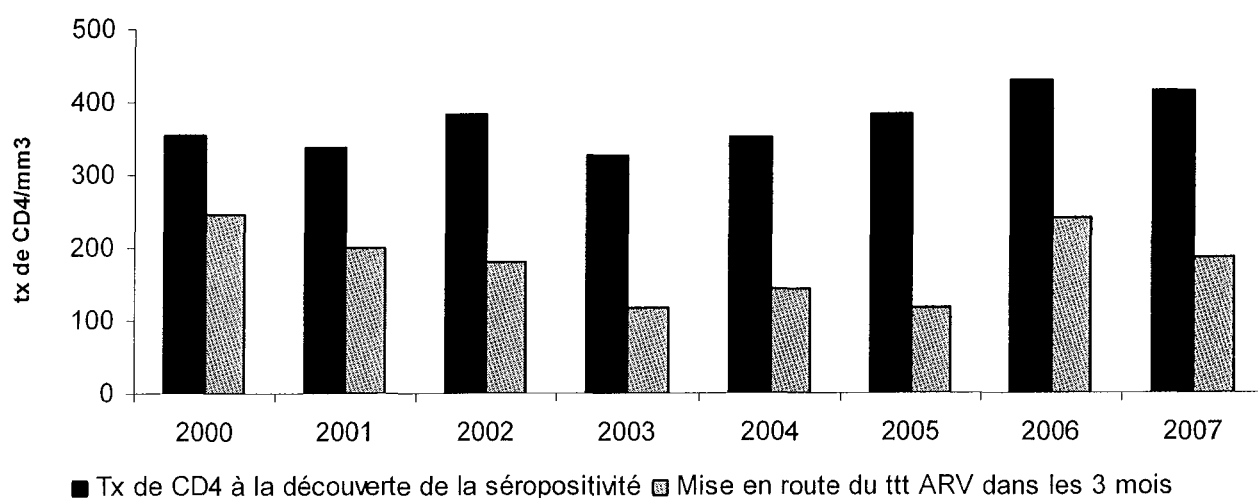


Figure 26 : Evolution du taux de CD4 au diagnostic chez l'ensemble des patients et chez les patients mis sous ARV dans les 3 mois suivant le diagnostic

L'analyse multivariée (courbe de Cox) des facteurs influençant le délai de mise sous traitement (tableau XIV) a mis en évidence trois variables statistiquement significatives : le taux de CD4 (figure 27), la présence d'une infection opportuniste au diagnostic et la grossesse.

L'origine ethnique n'était pas un facteur statistiquement significatif.

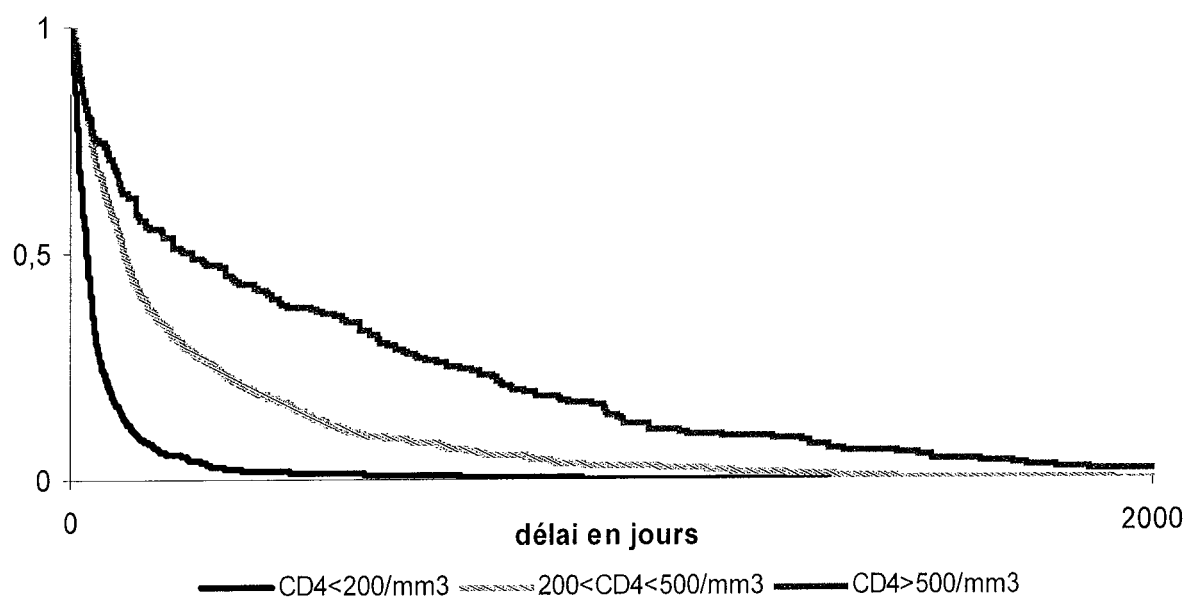


Figure 27 : Délai de mise sous traitement selon le taux de CD4 au diagnostic

	p	OR	IC 95%
infection opportuniste	<0,001	1,85	1,53-2,23
origine ethnique	0,1629	0,87	0,72-1,05
grossesse	<0,001	2,55	1,89-3,44
taux de CD 4 élevé	<0,001	0,41	0,36-0,47

**Tableau XIV : facteurs influençant le délai de mise sous traitement
(analyse multivariée)**

Une analyse multivariée a été réalisée pour mettre en évidence les facteurs prédictifs d'une mise sous traitement avant 3 mois. Elle a intégré toutes les modalités avec $p < 0,2$ en analyse univariée. Le tableau XV résume les résultats.

	OR	IC 95%	p
COREVIH			
Alsace	1		
Bourgogne	2,02	1.24-3,29	p<0.01
Taux de CD4/mm³			
>500/mm ³	1		
200 à 500/mm ³	1,55	1,06-2,27	p=0,02
<200/mm ³	7,9	5,13-12,4	p<0.01
Charge virale > 5 log			
	3,1	1,6-5,7	p=0,01
Infection opportuniste			
Non	1		
Oui	2,21	1.56-3,12	p<0.01
Grossesse			
Non	1		
Oui	3.32	1.76-6.24	p=0.02
Année			
2000	1		
2001	0.74	0.40-1.35	ns
2002	0.51	0.27-0.95	p=0.03
2003	0.33	0.18-0.59	p<0.01
2004	0.38	0.21-0.67	p<0.01
2005	0.51	0.27-0.95	p=0.03
2006	0.57	0.30-1.07	ns
2007	1,53	0,81-2,88	ns

Tableau XV : facteurs prédictifs d'une mise sous traitement avant 3 mois
(analyse multivariée)

Les facteurs prédictifs d'une mise sous traitement dans les 3 mois dans notre étude étaient le Corevih Bourgogne (par rapport au Corevih Alsace), un taux de CD4 bas, une charge virale élevée, la présence d'une infection opportuniste, la grossesse et l'année 2000 par rapport aux années 2002, 2003, 2004 et 2005.

3.3.3 Nature des traitements de première et deuxième ligne

Un traitement de première ligne a été instauré dans les 3 mois suivant le diagnostic chez 963 patients (soit 31,8% des effectifs) entre 2000 et 2007. Il était composé d'au moins un NUC dans 92,3% des cas, d'au moins un NNUC dans 23,5 % des cas et d'au moins un IP dans 57,3 % des cas.

Un traitement de seconde ligne a été débuté chez 9.1% des sujets (n=239) entre 2000 et 2006. Il était composé pour 45.7% des cas par une association de 2 NUC+1 NNUC (n=195), pour 37.6% des cas par 1 IP+2 NUC (n=160) et pour 16.7% des cas par 3 NUC (n=71).

La nature du traitement instauré en première ligne a évolué entre 2000 et 2007 (figure 28). L'association IP+NUC est passée de 40% à 80% des traitements, alors que la proportion des associations de 3 NUC et de 2 NUC+1 NNUC a considérablement diminué.

L'évolution était légèrement différente pour le traitement de seconde ligne (figure 29). L'association IP+2 NUC a progressé, et celle comprenant 1 NNUC et 2 NUC a augmenté jusqu'en 2004, pour baisser par la suite. L'association de 3 NUC est restée stable.

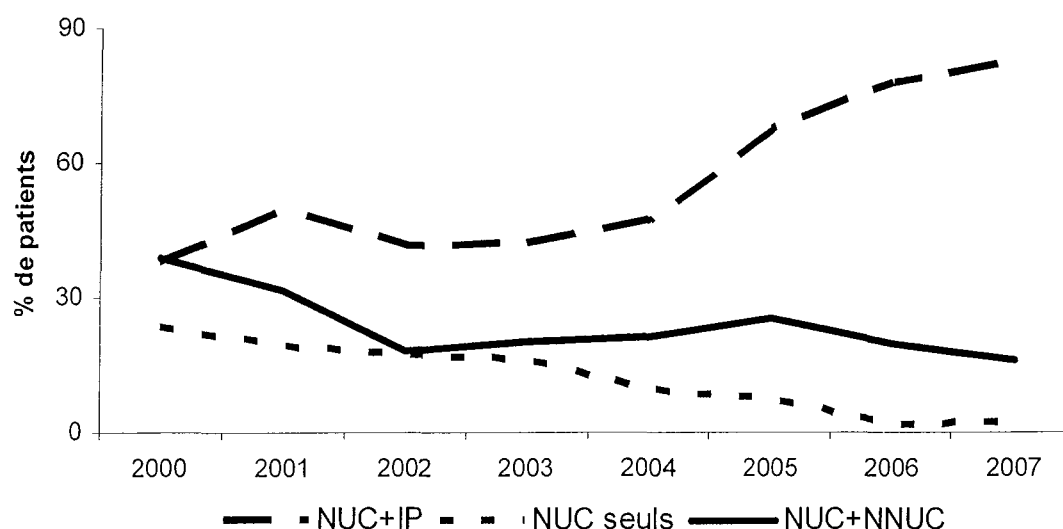


Figure 28 : Evolution de la nature des traitements de 1^{ère} ligne entre 2000 et 2007

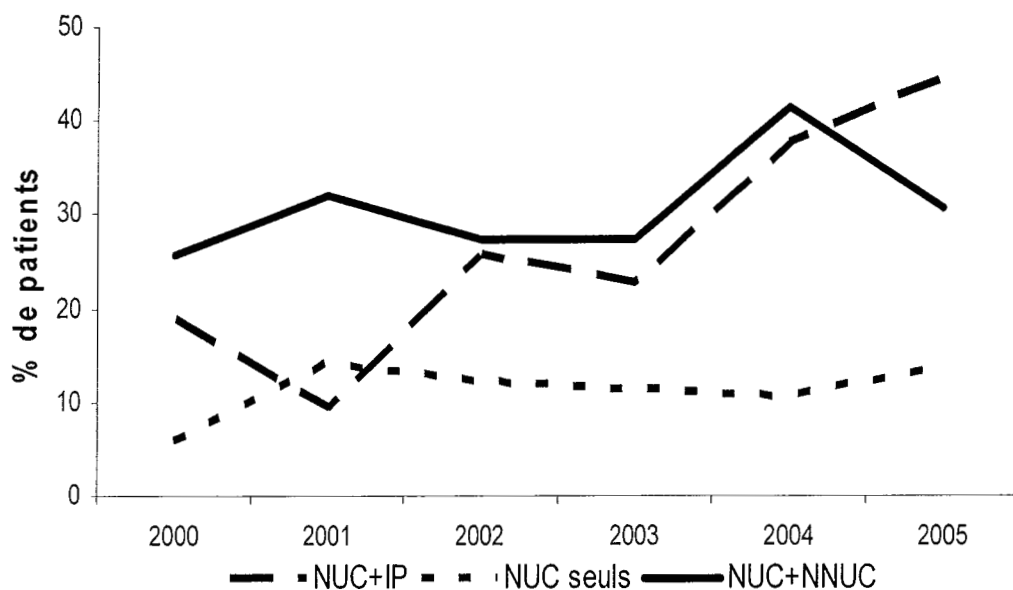


Figure 29 : Evolution de la nature des traitements de seconde ligne entre 2000 et 2005

Les molécules utilisées en pratique ont évolué au cours des huit années étudiées (figure 30).

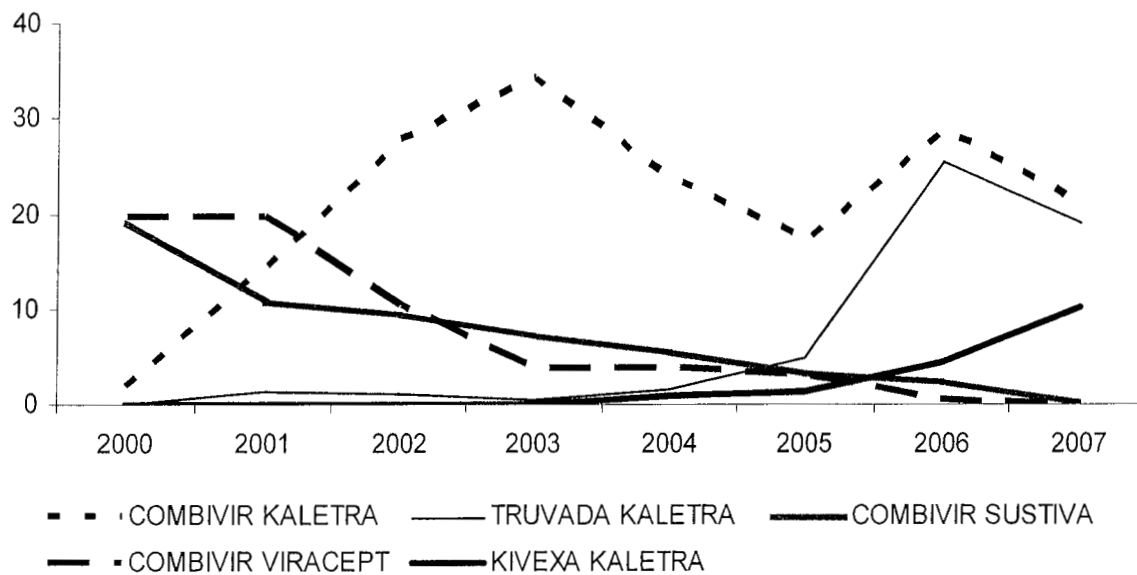


Figure 30 : Evolution des combinaisons de traitement de 1^{ère} ligne entre 2000 et 2007

Les habitudes de prescription des traitements de 1^{ère} ligne étaient également différentes d'un Corevih à l'autre, comme le montre la figure 31 pour l'année 2007.

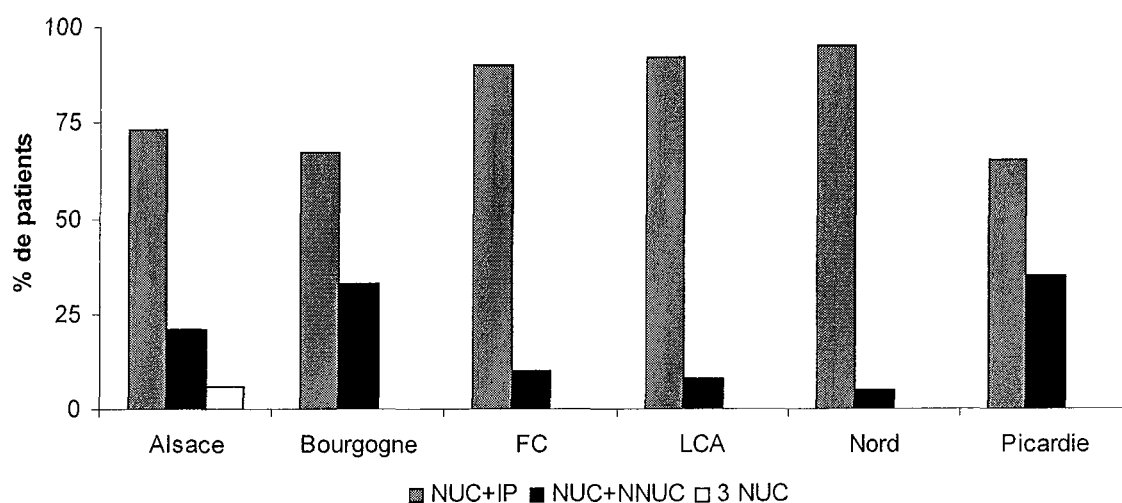


Figure 31 : Nature des traitements de 1^{ère} ligne prescrits selon le Corevih pour l'année 2007

Une analyse multivariée a été réalisée afin de mettre en évidence les facteurs prédictifs d'une mise sous traitement de 1^{ère} ligne comportant un IP entre 2000 et 2007. Les résultats résumés dans le tableau XVI montrent que la décision d'instaurer un traitement avec IP dépendait du Corevih, de la présence ou non d'une infection opportuniste, du diagnostic fait au stade de primo-infection, de la découverte de la séropositivité au cours d'une grossesse et des années.

Les patients pris en charge dans les Corevih Franche-Comté, Nord, Bourgogne et Lorraine-Champagne-Ardenne étaient plus souvent traités par une association comprenant un IP que les patients suivis dans les Corevih Alsace et Picardie.

Les patients étaient plus souvent traités avec une trithérapie comprenant un IP au fil des années, notamment depuis 2004 où la différence devenait significative.

		OR	IC 95%	p
Corevih				
	Alsace	1		
	Bourgogne	2,0	1,0-4,1	p=0,047
	Franche Comté	6,7	2,2-19,9	p<0,01
	Lorraine Champagne Ardennes	3,2	1,8-5,5	p<0,01
	Nord	4,5	1,2-17,0	p=0,02
	Picardie	1,4	0,7-2,9	ns
Infection opportuniste				
	Non	1		
	Oui	2,0	1,1-3,5	p=0,01
Primo-infection				
	Non	1		
	Oui	14,6	3,7-57,5	p<0,01
Grossesse				
	Non	1		
	Oui	3,0	1,6-5,5	p<0,01
Année				
	2000	1		
	2001	0,6	0,2-1,8	ns
	2002	1,7	0,6-4,8	ns
	2003	2,1	0,7-5,7	ns
	2004	3,3	1,2-8,7	p=0,01
	2005	6,9	2,5-19,3	p<0,01
	2006	9,9	3,3-30,0	p<0,01
	2007	10,1	3,1-33,4	p<0,01

Tableau XVI : facteurs prédictifs d'une mise sous traitement de 1^{ère} ligne comportant un IP (analyse multivariée)

3.3.4 Evolution du taux de CD4 selon la nature du traitement

La figure 32 décrit l'évolution du taux de CD4 après l'instauration du traitement de première ligne. Les patients dont le taux de CD4 était le plus bas ont été plutôt traités par l'association IP+2 NUC, puis par NNUC+2 NUC puis par 3 NUC. Les trois courbes se rejoignaient à 60 mois.

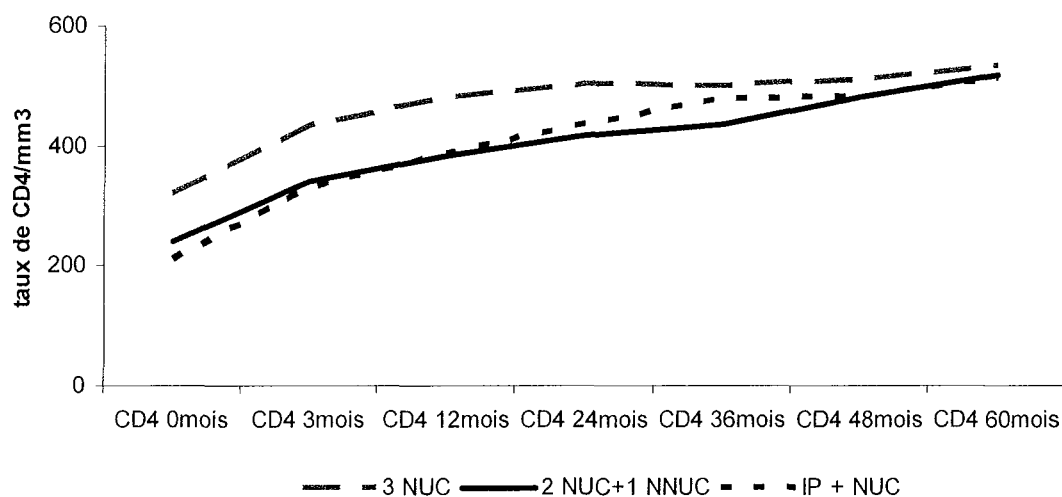


Figure 32 : Evolution du taux de CD4 après mise sous traitement selon sa nature

3.3.5 Durée du traitement de première ligne

Le tableau XVII résume les résultats d'une analyse de Cox étudiant les facteurs influençant la durée du traitement de première ligne, en incluant les modalités ayant un $p < 0.2$ en analyse univariée.

La durée du premier traitement était statistiquement plus longue si les patients étaient des hommes, si le taux de CD4 au diagnostic était élevé, si le traitement associait 1 NNUC+2 NUC et si les patients étaient originaires du Corevih Nord.

	p	OR	IC 95%
taux de CD4 au diagnostic	p=0,02	1,19	1,03-1,39
nature du traitement	p=0,04	1,15	1,01-1,32
Corevih	p=0,02	0,89	0,80-0,98
sexe	p=0,04	1,27	1,01-1,61

Tableau XVII : Facteurs influençant la durée du traitement de première ligne

La figure 33 décrit la probabilité de rester sous le traitement initial en fonction de la nature de ce traitement. Les patients traités par l'association 2 NUC + 1 NNUC semblaient rester plus longtemps sous le même traitement, en tous cas lors des 2 premières années. Mais cette différence n'était pas statistiquement significative pour la durée étudiée de 60 mois.

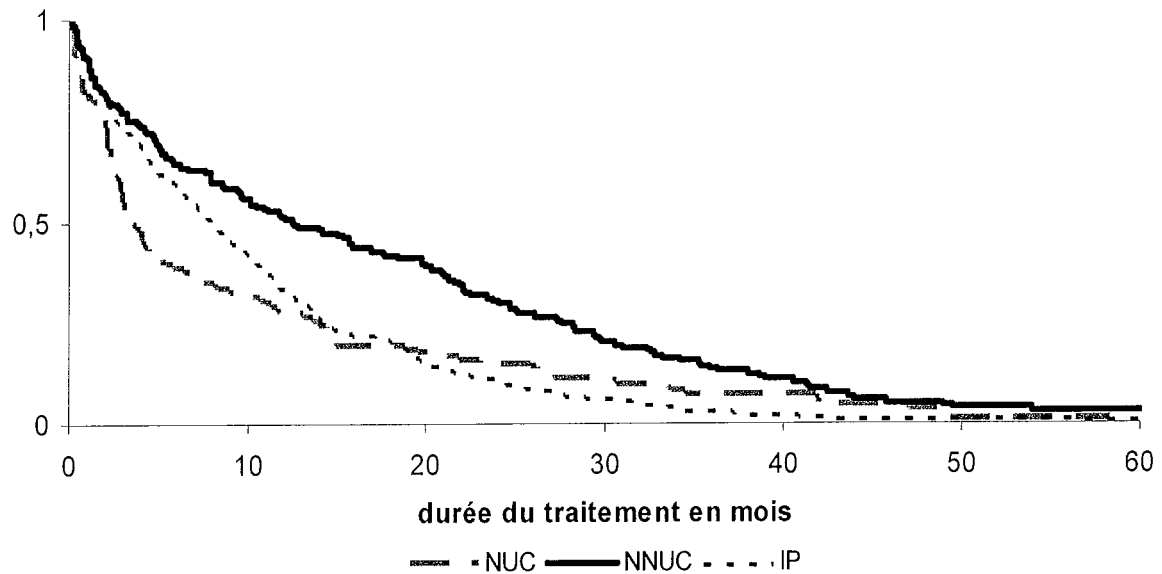


Figure 33 : Probabilité de rester sous le traitement initial selon sa nature

3.3.6 Le changement de traitement

La figure 34 décrit l'évolution des motifs de changement du traitement de première ligne.

Les intolérances sont restées la principale raison. La simplification du schéma thérapeutique est devenue un motif de plus en plus fréquent de changement de traitement. Par contre, la volonté d'épargner les IP ou l'échappement virologique étaient de plus en plus rares.

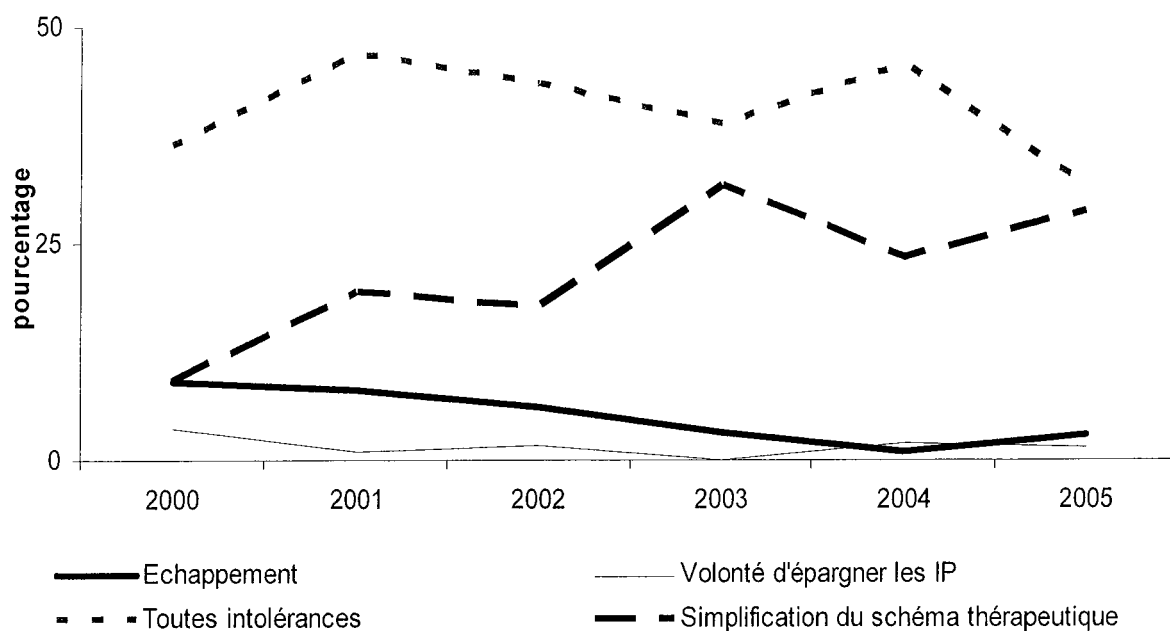


Figure 34 : Motifs de changement de traitement entre 2000 et 2005

L'analyse du motif de changement du traitement de première ligne en fonction de la nature de ce traitement a montré une différence statistiquement significative ($p < 0.001$). La figure 35 détaille ces différences.

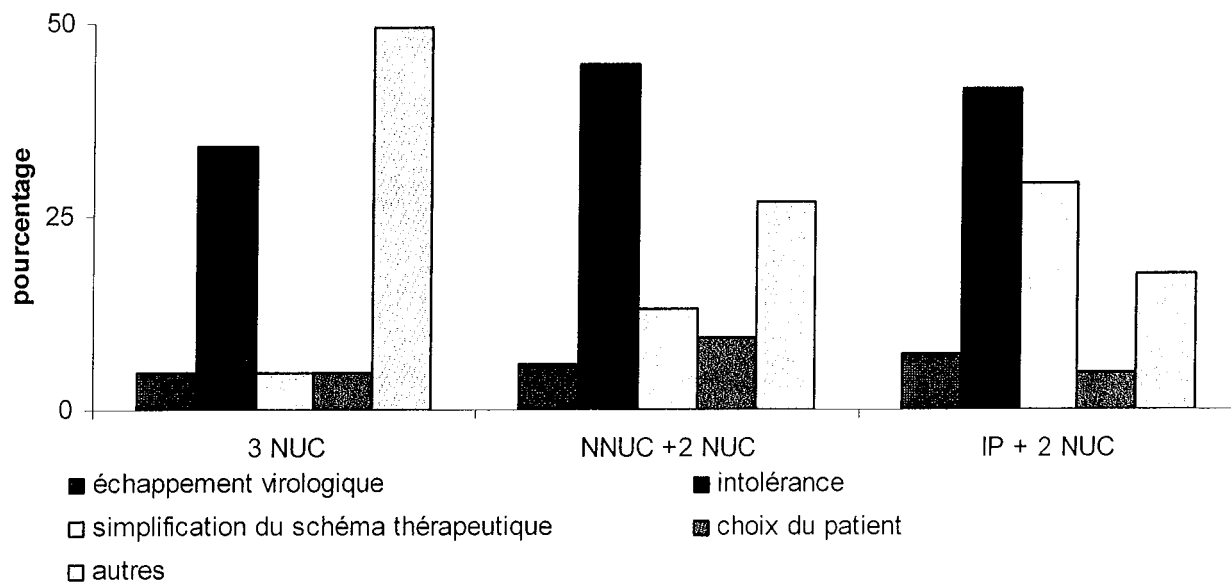


Figure 35 : Motifs de changement de traitement selon sa nature

Par ailleurs, le changement d'un traitement de première ligne associant un IP avec 2 NUC pour un traitement de seconde ligne sans IP au seul motif d'épargner les IP est resté marginal, puisqu'il représentait seulement 2.65% des motifs.

La figure 36 montre la stratégie du choix du traitement de seconde ligne en fonction de la nature du traitement de première ligne.

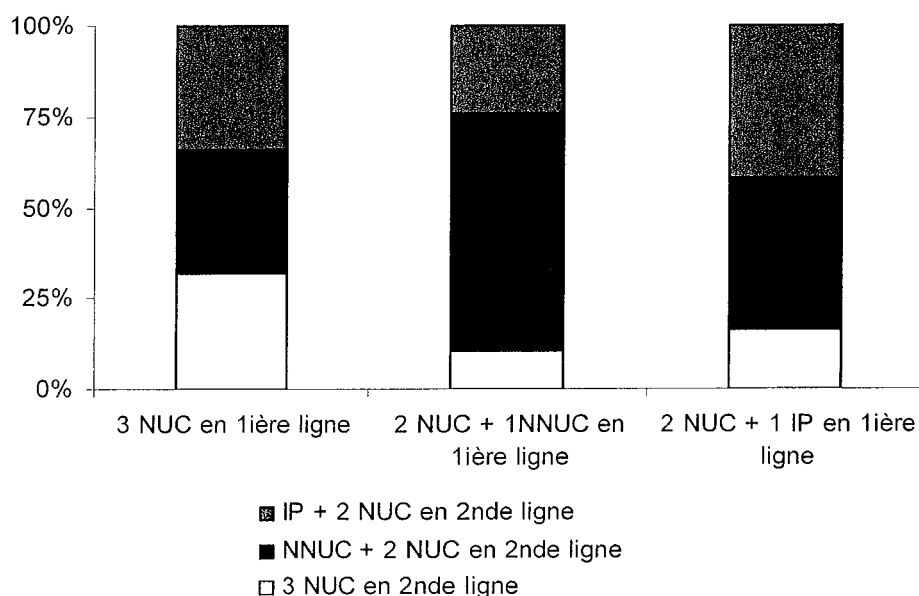


Figure 36 : Nature du traitement de seconde ligne en fonction de la nature du traitement de première ligne

Les patients traités par 3 NUC en première ligne recevaient un traitement de seconde ligne par 3 NUC pour 32% d'entre eux, un traitement par 2 NUC + 1 NNUC pour 34% et un traitement par 2 NUC + 1 IP dans 34% des cas.

La majorité (66%) des patients traités par 1 NNUC + 2 NUC en première ligne recevaient également un traitement par NNUC + 2 NUC en seconde ligne.

Et les patients traités par 1 IP + 2 NUC en première ligne recevaient pour 42% d'entre eux un traitement par IP + 2 NUC et pour 42% un traitement par 1 NNUC + 2 NUC.

Au total, dans 46% des cas, le traitement de seconde ligne est de même nature que le traitement de première ligne.

3.3.7 Observance

L'item « observance » était renseigné pour 809 sujets. Ces patients se répartissaient ainsi :

- Hautement observants : 24,6 % (n=199)
- Modérément observants : 73,6 % (n=596)
- Non observants : 1,8 % (n=14)

La figure 37 compare l'observance selon le type de traitement instauré en première intention. Elle était statistiquement différente selon la nature du traitement instauré ($p < 0,01$). Les patients traités par IP + NUC étaient plus souvent hautement observants que les patients sous 3 NUC ou sous 1 NNUC et 2 NUC. De même, les patients traités par l'association de 3 NUC étaient plus souvent modérément observants que les patients sous 2 NUC et 1 NNUC ou sous IP et 2 NNUC.

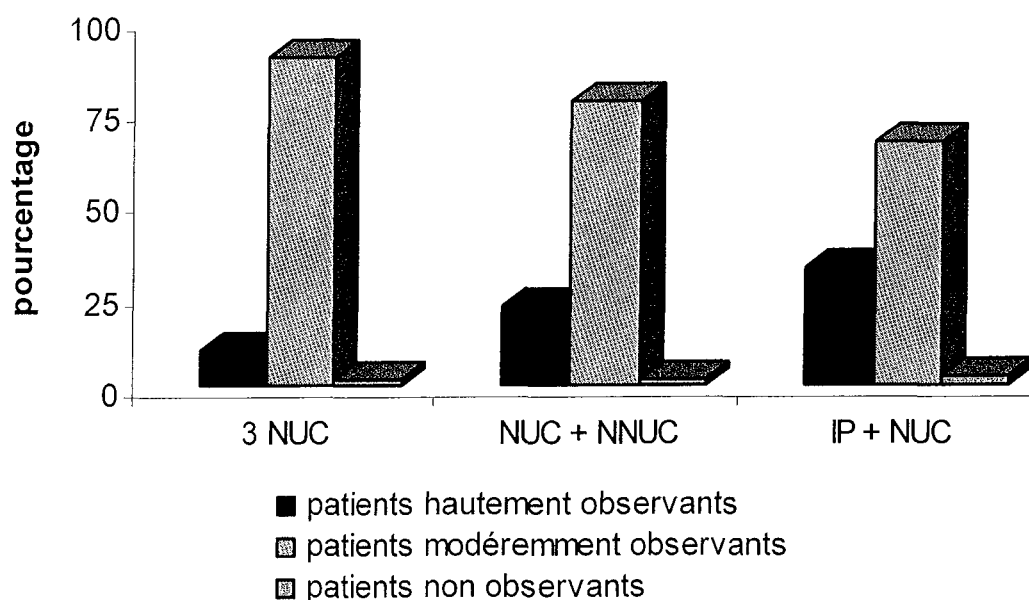


Figure 37 : Observance selon la nature du traitement

Une analyse multivariée étudiant les facteurs prédictifs d'une haute observance a été réalisée en intégrant toutes les modalités ressortant avec un $p < 0.2$ en analyse univariée.

Les résultats sont résumés dans le tableau XVIII.

	OR	IC 95%	p
Sexe			
Féminin	1		
Masculin	0.45	0.24-0.84	$p=0.0126$
Age			
18 à 30 ans	1		
30 à 40 ans	1.60	0.96-2.68	$p=0.0712$
40 à 50 ans	2.10	1.22-3.95	$p=0.0204$
Origine			
Caucasienne	1		
Africaine	0.59	0.35-0.98	$p=0.0453$
Traitement			
NUC	1		
NNUC+NUC	2.01	0.88-4.60	$p=0.0976$
IP+NUC	2.29	1.02-5.12	$p=0.0425$
Activité professionnelle			
En activité	1		
Chômage	0.41	0.17-0.98	$p=0.0467$

Tableau XVIII : Facteurs prédictifs d'une bonne observance : analyse multivariée

Les facteurs statistiquement prédictifs d'une bonne observance étaient le sexe féminin, l'âge supérieur à 30 ans, l'origine caucasienne, un traitement comportant un IP et l'activité professionnelle.

Le taux de CD4 au diagnostic n'était pas un facteur statistiquement significatif. La variable « grossesse » n'a pas été intégrée au modèle car elle représentait un facteur de confusion pour la variable « sexe ».

La figure 38 décrit l'évolution du taux de CD4 après la mise sous traitement en fonction de l'observance. Il existait une nette différence entre les patients non observants et les deux autres catégories, mais aucune différence statistiquement significative entre les patients hautement observants et les patients modérément observants.

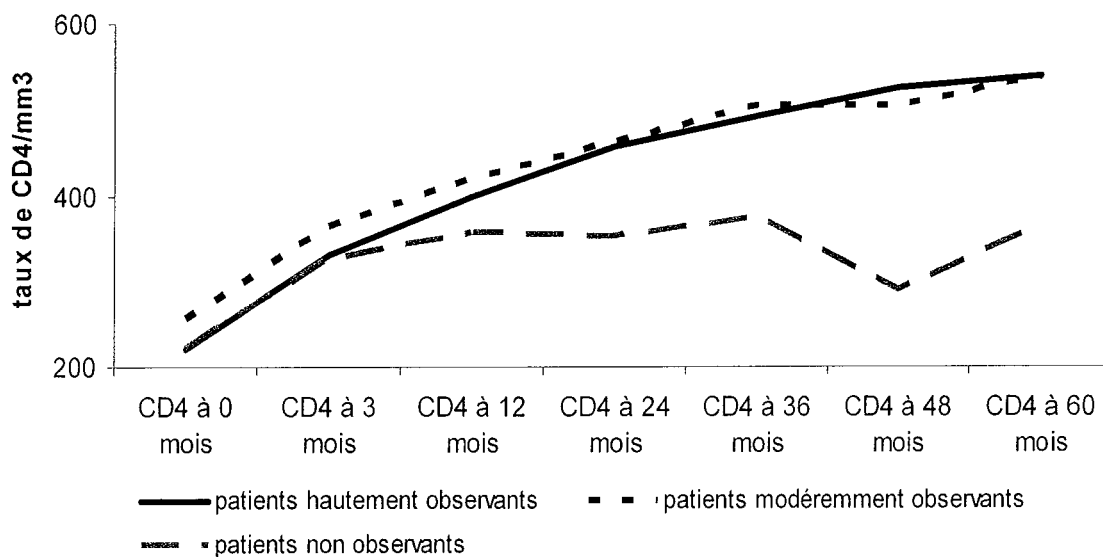


Figure 38 : Evolution du taux de CD4 après la mise sous traitement selon l'observance

3.4 EVOLUTION

Au 31/12/2006, 29,3 % des patients n'étaient plus suivis dans leur premier centre. Ils étaient :

- Partis pour un autre centre pour 33 % d'entre eux
- Perdus de vue pour 53,4 %
- Décédés pour 13,5 %.

Le nombre de patients décédés au cours des sept années de notre étude était 55 (soit 2,1%).

Le tableau XIX montre les variables statistiquement significatives en analyse univariée. La probabilité de décéder était plus importante chez les hommes, chez les patients âgés de plus de 50 ans, chez les patients contaminés par toxicomanie, chez les patients d'origine africaine et chez les patients ayant un taux de CD4 inférieur à 200/mm³ au diagnostic.

		OR	IC à 95%	p
Sexe	masculin	1		p=0,001
	féminin	0,21	0,07-0,60	
Classe d'âge	moins de 50 ans	1		p<0,001
	plus de 50 ans	1,67	1,29-2,14	
Mode de contamination	homo/bi et hétérosexuel	1		p=0,044
	toxicomanie IV	1,14	1,01-1,30	
Origine ethnique	africaine	1		p=0,002
	caucasienne	0,19	0,05-0,61	
Taux de CD4	<200/mm ³	1		p<0,001
	>200/mm ³	0,42	0,26-0,66	

Tableau XIX : probabilité de survie (test du Log-rank) : Analyse univariée

La figure 39 illustre la courbe de survie en fonction du taux de CD4 au diagnostic.

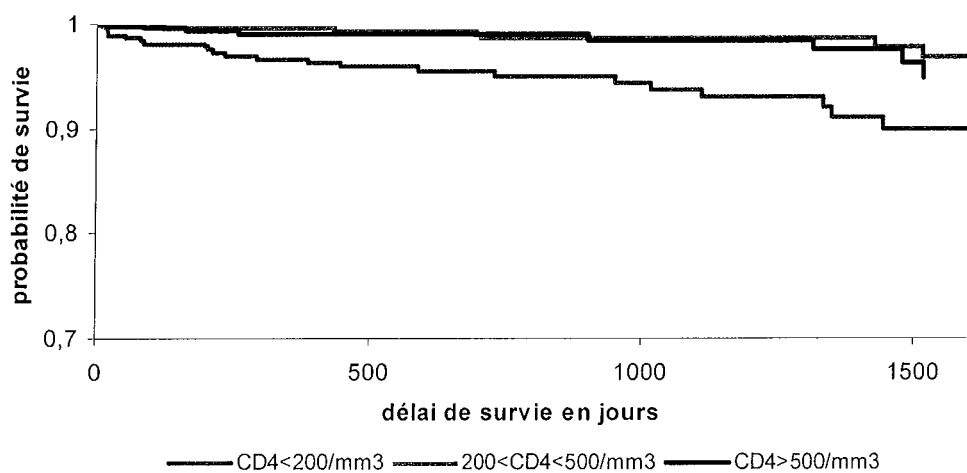


Figure 39 : Courbe de survie en fonction du taux de CD4 au diagnostic

En analyse multivariée (courbe de Cox), aucune variable n'est ressortie statistiquement significative hormis le taux initial de CD4.

4. DISCUSSION

4.1 MATERIEL ET METHODE

4.1.1 Echantillon

Notre échantillon est issu de la population des nouveaux séropositifs pour le VIH des six Corevih du Nord et de l'Est de la France. Les études épidémiologiques existantes s'intéressent le plus souvent soit à une région française (les DOM-TOM, la région parisienne, la région Provence Alpes Côte d'Azur le plus souvent) soit à la totalité de la France. A notre connaissance, aucune ne s'était penchée jusqu'à présent sur les spécificités des seules régions du Nord et de l'Est de notre pays. A noter que les données des années 2000 et 2001 ont fait l'objet d'une publication en 2003 (22).

4.1.2 Méthode

Le recueil de nos données s'est effectué grâce à deux questionnaires créés pour l'occasion. Ils n'ont donc pas fait l'objet d'une validation officielle dans la littérature scientifique. Mais leur faisabilité a été testée préalablement auprès des techniciens d'études cliniques du service de maladies infectieuses et tropicales du CHU de Nancy. Par ailleurs, des renseignements téléphoniques ont été donnés par la secrétaire du Corevih de Lorraine Champagne Ardennes lorsque les techniciens d'études cliniques des différents centres hospitaliers appelaient en cas de doute ou de difficulté à remplir le questionnaire.

4.2 ECHANTILLON

4.2.1 Effectifs

La contribution de chaque Corevih en termes d'effectifs bruts est très variable: le Corevih Franche Comté fournit 5,7 % des sujets et le Corevih Lorraine Champagne Ardenne en apporte 28,3%. Cet écart reflète d'une part les différences de taille du territoire géographique et de population de chaque Corevih concerné par notre étude et d'autre part le taux de

participation des différents centres de chaque Corevih. Notre étude ne prétend donc pas être exhaustive, puisqu'elle est basée sur le seul volontariat des centres hospitaliers sollicités.

Cependant, une approche de l'exhaustivité de nos données a été réalisée : nous avons calculé notre taux de découverte de nouvelles séropositivités par millions d'habitants pour l'année 2006 avec nos données numériques pour chaque Corevih et avec la population totale de chaque Corevih (données INSEE au 1^{er} janvier 2007). Et nous avons comparé ce taux à celui donné dans le BEH pour l'année 2006 (4).

Les taux de nouvelles séropositivités par millions dans notre étude varient de 16,5 par millions d'habitants dans le Corevih Franche-Comté à 27,9 par millions pour le Corevih Nord, et restent donc assez proches d'un Corevih à l'autre.

Selon les dernières données nationales disponibles pour l'année 2006 (4), les taux de découverte de séropositivité par millions d'habitants sont restés proches entre les différentes régions françaises (entre 35 et 60 par millions d'habitants) sauf pour la région parisienne (224/millions) et les DOM-TOM (Martinique à 176/millions, les données ne sont pas disponibles pour les autres DOM-TOM). Concernant plus particulièrement les régions de notre étude, les taux sont également voisins et varient de 40 par millions d'habitants en Nord-Picardie à 59 par millions d'habitants en Champagne-Ardenne.

L'exhaustivité de nos données a pu être estimée à en moyenne 55 % et varie selon les Corevih de 85,4 % pour l'Alsace à 32,3 % pour la Franche-Comté.

Dans notre échantillon, l'évolution du nombre de nouveaux séropositifs montre une augmentation régulière depuis l'année 2000 pour atteindre son maximum en 2004, puis une diminution à partir de 2005. Au niveau national (4), l'évolution est identique. Après une progression régulière du nombre de nouveaux cas depuis l'apparition de la maladie, une légère baisse a été observée pour la première fois en 2005 et qui s'est confirmée en 2006.

4.2.2 Sexe et âge

Au niveau national, une féminisation lente de l'infection à VIH était constatée entre 1996 et 2003 par l'InVS (25) En effet, les femmes représentaient 21% des cas de séropositivité pour le VIH en 1996, et 40% en 2003. Puis la proportion d'hommes a de nouveau augmenté entre 2003 et 2006, passant ainsi de 59% en 2004 à 62% en 2006 (15).

Notre étude retrouve également cette tendance à l'augmentation de la proportion des femmes entre 2000 (30%) et 2004 (35,2%), suivie d'un ralentissement entre 2004 et 2005 et d'une franche baisse en 2006 puis 2007 (22,8%). L'évolution du sex-ratio dans notre échantillon est donc identique à celle observée au niveau national, avec cependant 2 ans de retard.

L'augmentation récente de la proportion d'hommes est d'une part le résultat de l'augmentation de la proportion d'homo/bisexuels, et d'autre part le résultat de la baisse du nombre de femmes africaines diagnostiquées séropositives en 2006 et 2007.

Par ailleurs, on constate que la proportion d'hommes est relativement plus importante dans notre échantillon qu'au niveau national : en 2004, les hommes représentaient 64,7% des nouveaux diagnostics dans notre étude pour 59% au niveau national, en 2006, ils sont 69,1 % pour 62% au niveau national.

A l'échelle européenne, le pourcentage de femmes est passé de 25% en 1997 à 38% en 2002 (26) puis semble diminuer depuis (35% en 2006 (27)).

Au niveau international, May MT et al suivent une cohorte multicentrique (ART Cohort Collaboration (28) en Europe et en Amérique du Nord depuis 1995 de plus de 20.000 patients nouvellement séropositifs. Ils se sont intéressés à leurs caractéristiques au diagnostic, ont ainsi pu démontrer que la proportion de femmes a progressé de 16% en 1995 à 32% en 2003.

Selon l'InVS, l'âge moyen au moment du diagnostic en 2006 est en France de 37,7 ans (4) et il reste stable depuis plusieurs années. Selon la base de données hospitalière française sur

l'infection par le VIH (FHDH ANRS CO4), un léger vieillissement était constaté entre 2004 (20,1 % de plus de 50 ans) et 2006 (23,6% de plus de 50 ans). L'âge moyen dans notre étude (36,9 ans) est quant à lui resté stable entre 2000 et 2007.

L'étude de l'évolution de l'âge des nouveaux patients séropositifs est importante car l'âge est un facteur de risque reconnu de prise en charge tardive. Il faut également souligner que les patients de plus de 50 ans ont une moindre réponse immunologique au traitement malgré une bonne réponse virologique (29). Nos données montrent effectivement que les sujets de plus de 50 ans ont 2,2 fois plus de risque d'être diagnostiqués avec retard par rapport à ceux de moins de 30 ans.

Dans notre échantillon et au niveau national, les femmes sont en moyenne plus jeunes que les hommes. Cela peut s'expliquer en partie par l'augmentation de la proportion de femmes d'origine africaine entre 2000 et 2005, qui sont en moyenne plus jeunes que les femmes d'origine caucasienne.

On observe également dans notre étude en analyse univariée une différence d'âge selon les Corevih. Les patients résidant en Alsace, dans le Nord et en Picardie sont plus jeunes que ceux habitant en Lorraine Champagne Ardennes, en Franche Comté ou en Bourgogne. En analyse multivariée, après ajustement sur l'origine et le sexe, le Corevih Bourgogne a une moyenne d'âge plus importante que les autres et le Corevih Nord a une moyenne d'âge plus faible que les autres.

4.2.3 Origine ethnique

En France, selon les données de l'InVS (4) la proportion de personnes de nationalité étrangère parmi les nouveaux séropositifs a augmenté jusqu'en 2002, puis diminué depuis. En 2006, elles représentaient 37%, pour 43% en 2003.

Cette diminution est attribuée en partie à la diminution de la proportion d'étrangers chez les hétérosexuels (de 62% en 2003 à 58% en 2006) et en partie à l'augmentation de la proportion des homo/bisexuels (81% d'entre eux sont français).

Dans notre échantillon, nous observons également une baisse de la proportion de nouveaux patients étrangers (et surtout chez les femmes d'origine africaine), mais seulement à partir de 2005 (38,6% en 2005 à 25% en 2007). Malgré cette diminution, il ne faut pas perdre de vue que le nombre de séropositivités VIH découvertes en 2006 rapportées à la population était beaucoup plus important chez les personnes de nationalité étrangère (63 pour 100.000) que chez celles de nationalités françaises (5 pour 100.000) (30).

L'étude des principales caractéristiques des personnes d'origine étrangère de notre échantillon montre qu'elles sont plus jeunes, plus souvent de sexe féminin, hétérosexuelles pour 83,7 % d'entre elles, et que le diagnostic est plus souvent réalisé au cours d'un bilan hospitalier et à un stade plus avancé de la maladie (taux de CD4 statistiquement plus faible au diagnostic). De même, si le taux de CD4 au diagnostic a augmenté entre 2000 et 2007 sur l'ensemble de l'échantillon, il est resté au même niveau chez les étrangers d'origine africaine. Il est à noter une augmentation relative très récente du nombre de patients étrangers d'origines autres qu'africaine, mais notre étude ne permet pas de préciser de quelle(s) région(s) du monde viennent ces patients.

Au niveau européen, des tendances similaires sont retrouvées. Staehelin. C et al (31) suivent une cohorte suisse depuis 1984 (SHCS : Swiss HIV Cohort Study). Ils ont ainsi démontré qu'il y a une augmentation du nombre de patients originaires d'Afrique sub-saharienne depuis l'introduction des nouvelles trithérapies (de 5,9% en 1996 à 11,9 % en 2003). Ces patients sont plus jeunes, plus souvent de sexe féminin (de 23% en 1996 à 34% en 2003 et 18% d'entre elles étaient enceintes) contaminés par rapports hétérosexuels et ils ont un taux de CD4 moyen au diagnostic inférieur à celui des autres participants de l'étude.

Cette constatation a aussi été faite dans d'autres pays européens et en Amérique du Nord (26;32;33).

Par ailleurs, l'équipe suisse a aussi démontré que l'accès au traitement par ARV est identique selon que l'on est caucasien ou originaire d'Afrique sub-saharienne. Nous retrouvons cette notion dans notre étude : l'origine ethnique ne ressort pas dans l'analyse multivariée des facteurs prédictifs d'une mise sous traitement antirétroviral. Cela peut s'expliquer par l'existence, en Europe et en France tout particulièrement, d'une aide médicale et sociale prenant en charge totalement le coût du traitement. Dans les pays d'Amérique du Nord notamment au Canada (34), où le système de protection sanitaire et social est moins performant, il est maintenant démontré que les nouveaux traitements ARV sont statistiquement moins prescrits aux personnes socialement et économiquement défavorisées (comme le sont la plupart des immigrants africains).

4.2.4 Mode de contamination

Historiquement, la séropositivité pour le VIH est associée au mode de contamination par voie homo/bisexuelle. Mais les choses ont évolué depuis 25 ans, et actuellement, ce sont les hétérosexuels qui représentent la plus forte proportion de nouveaux séropositifs.

Ainsi, dans notre étude, le mode de contamination par voie hétérosexuelle représente 52,6 %, devant la voie homo/bisexuelle (36,7 %), puis la toxicomanie intraveineuse (2,1 %), et enfin les transfusions (1,4 %). Cette répartition est statistiquement identique entre les 6 Corevih.

4.2.4.1 Usagers de drogues intra-veineuses

La proportion des contaminations par usage de drogues intraveineuses a constamment diminué depuis 2000 dans notre échantillon, passant de 2,6 % en 2000 à 1,3 % en 2007. Cette baisse se retrouve au niveau national (4;6) (14,4 % à la fin des années 1990 à 1,8 % en 2006),

mais également au niveau européen dans des proportions différentes selon les pays (26;27). C'est probablement le résultat de la politique efficace de prévention et de communication mise en place par les autorités sanitaires depuis une dizaine d'années, sous l'impulsion des différentes associations concernées (mise à disposition de seringues à usage unique, programme d'échanges de seringues, mise à disposition des traitements substitutifs, campagnes de prévention,...). Malgré ces données rassurantes concernant le VIH chez les usagers de drogues intra-veineuses, il ne faut pas oublier que la prévalence du virus de l'hépatite C y reste quant à elle très élevée.

Par ailleurs, selon les données de l'InVS (6) entre 1995 et 2005, la proportion du mode de contamination par usage de drogues intra-veineuses diffère selon les régions françaises : les 3 régions du Sud-Est de la France (Languedoc-Roussillon, Provence-Alpes-Côte d'Azur et Midi-Pyrénées) ont un taux plus important, allant de 4 à 7%. Notre étude, quant à elle, ne retrouve pas de différence significative du taux de nouveaux séropositifs par usage de drogues intra-veineuses entre les 6 Corevih.

4.2.4.2 Les homo/bisexuels

Dans notre étude, la proportion de nouveaux séropositifs contaminés par voie homo/bisexuelle en 2006 est de 41,5%. Selon les données nationales pour cette même année 2006 (4), ils représentent en France 29% des nouveaux cas. On remarque donc que la proportion de nouveaux séropositifs contaminés par voie homo/bisexuelle est plus importante dans les régions du Nord et de l'Est qu'au niveau national. Cette différence est peut-être due à une politique de dépistage mieux ciblée dans ces régions.

L'InVS a noté dans son rapport de synthèse 1995-2005 (6) des différences concernant la proportion de séropositifs contaminés par voie homo/bisexuelles selon les régions, sans pour autant mettre en évidence de gradient Nord-Sud.

L'étude de l'évolution de la contamination par voie homo/bisexuelle dans notre étude montre une baisse de 2000 à 2003 (passant de 40,3 % à 31,2 %) puis une augmentation à partir de 2004 (de 32,4%) qui persiste toujours en 2007 (48,2 %). Les données nationales sont quelque peu différentes (4) : si une augmentation est effectivement constatée entre 2003 et 2005, une stabilisation est notée depuis le second semestre 2005.

Nous nous sommes intéressés aux caractéristiques principales des patients de notre échantillon contaminés par voie homo/bisexuelle. Ce sont des hommes pour la quasi-totalité d'entre eux, en grande majorité caucasiens, plus jeunes que les autres catégories, diagnostiqués plus tôt avec un taux de CD4 plus élevé, et plus souvent chez le médecin traitant ou en CDAG.

Ces caractéristiques se retrouvent dans d'autres enquêtes françaises (4;6;15).

Ces patients découverts plus tôt que les autres dans l'histoire de la maladie (hors primo-infection) sont le reflet de nouvelles contaminations au sein de la population homo/bisexuelle, et non pas de la découverte de séropositivités anciennes, car les homo/bisexuels se testent fréquemment (35). Et ces nouvelles contaminations sont donc très probablement le résultat d'un retour de comportements sexuels à risque.

En effet, depuis le début de l'épidémie de sida, les comportements des homo/bisexuels masculins vis-à-vis de la protection lors des pratiques sexuelles ont évolué. Le « safer sex » avec la notion de réduction des risques qui était de mise dans les années 90 ne semble plus être la référence depuis le début des années 2000.

La dernière enquête Presse Gay 2004 (35) confirme cette nouvelles données : l'usage systématique du préservatif lors des rapports oro-génitaux ne cesse de diminuer depuis 1997,

passant de 14% en 1997 à 7% en 2000, et la part des rapports anaux non protégés entre partenaires stables a augmenté entre 1997 (57%) et 2004 (69%).

De plus, les prises de risque observées se traduisent également par une recrudescence des cas de syphilis (36;37) de lymphogranulomatose vénérienne (38) et de gonococcies (39;40).

Katz et al (41) donnent une explication à ce phénomène de relâchement. Depuis l'avènement des ARV, la mortalité et la morbidité dues au VIH ont fortement diminué. Les séropositifs (notamment les homo/bisexuels) ont pensé que la transmission du virus diminuait aussi (par baisse de la charge virale dans les sécrétions génitales). Ils ont donc relâché leurs pratiques de protection, et l'incidence du VIH a logiquement augmenté. Cette hausse s'est effectuée dès 1999 aux Etats-Unis, puis à partir de 2000 en Europe et en France. Par ailleurs, le visage du Sida a changé au cours des dernières années : grâce aux nouveaux traitements, c'est devenue « une maladie chronique », dont on meurt beaucoup moins et dont on a moins peur. Les jeunes homo/bisexuels n'ont pas, le plus souvent, connu de personne décédée du Sida comme c'était le cas au cours de la dernière décennie.

L'ensemble de ces données permet de proposer des actions de prévention mieux ciblées sur les homo/bisexuels, d'autant plus dans le Nord et l'Est de la France où la proportion de nouvelles contaminations par voie homo/bisexuelle progresse encore. Ces actions de prévention doivent mettre l'accent sur l'usage du préservatif chez les homo/bisexuels, mais également rappeler que le Sida reste une maladie grave et incurable, malgré l'efficacité des nouveaux traitements anti-rétroviraux.

Les contaminations par transfusions/hémophilie ou par d'autres modes (materno-fœtal ou inconnu) n'ont pas été étudiées, car les effectifs étaient trop faibles.

4.2.5 Mode de découverte

Dans notre étude, le diagnostic est le plus souvent fait par le médecin traitant (61,2% des cas), quel que soit le stade de la maladie (primo-infection, stades A, B ou C). Cela traduit une implication forte des médecins généralistes dans le dépistage du VIH, ainsi qu'une bonne connaissance de cette pathologie.

L'étude de l'évolution du mode de découverte entre 2000 et 2007 montre une baisse des séropositivités découvertes en ville entre 2003 et 2004 puis une stabilisation.

Par contre, les séropositivités diagnostiquées au cours d'un bilan hospitalier ont augmenté à partir de 2004 et se sont stabilisées depuis autour de 40%. Cela concerne plus fréquemment les femmes d'origine africaine, qui sont alors diagnostiquées à un stade plus tardif. La stabilisation depuis 2004 des diagnostics réalisés au cours d'un bilan hospitalier pourrait s'expliquer en partie par la diminution de la proportion de femmes d'origine africaine.

La proportion de diagnostics réalisés en CDAG reste relativement faible et constante au cours des huit années de notre étude (autour de 10%). Au niveau national (42), l'activité de dépistage entre 2000 et 2004 est restée sensiblement stable, après une augmentation à la fin des années 1990. Les personnes qui ont eu recours à un CDAG en 2004 étaient plus jeunes, plus souvent d'origine étrangère et déclaraient plus souvent une activité homo/bisexuelle. Les données nationales 2006 (4) montrent que la proportion de sérologies positives est plus élevée pour les sérologies réalisées dans le cadre d'un CDAG (3,5 pour 1000 pour 2,2 hors CDAG).

Dans notre étude, les homo/bisexuels sont diagnostiqués deux fois plus fréquemment dans un CDAG car ils sont certainement plus sensibilisés au problème du SIDA. L'enquête Presse Gay 2004 (35) révèle que le recours au test de dépistage VIH au cours de la vie est majoritaire

parmi les répondants (86%). Cela pourrait expliquer en partie la proportion plus importante de primo-infections et la proportion plus faible de retard au diagnostic chez cette population.

La sensibilisation auprès de la population homosexuelle semble donc avoir un impact positif important et il serait donc intéressant de sensibiliser d'autres populations à risque afin de les inciter à se faire dépister plus souvent et plus tôt.

4.2.6 Séropositivités découvertes pendant la grossesse

Dans notre étude, les femmes diagnostiquées séropositives au cours d'une grossesse sont essentiellement d'origine africaine. L'évolution de la proportion de séropositivités découvertes pendant la grossesse a augmenté jusqu'en 2003 (passant de 11,4 % à 22,4 %), puis a diminué depuis 2005 (12,5 % en 2007).

Cette diminution concerne essentiellement le nombre de femmes d'origine africaine, et dans une moindre mesure le nombre de femmes d'origine caucasienne. Cependant, on constate que la proportion et le nombre de femmes d'autres origines (Antilles, Asie et également Europe de l'Est) augmentent depuis 2006. Notre questionnaire ne nous permet pas de détailler l'origine exacte de ces femmes, mais cette tendance sera assurément à surveiller dans les prochaines années.

Il n'existe pas à notre connaissance de données nationales récentes auxquelles nous pourrions comparer nos résultats.

4.2.7 Recours à l'aide psychologique et sociale

Notre étude montre une différence statistiquement significative de prise en charge sociale selon les Corevih. Les patients de la région Nord ont eu plus souvent recours à une assistance sociale que ceux des 5 autres Corevih. Cette différence pourrait s'expliquer en partie par l'origine plus souvent étrangère des patients du Corevih Nord.

Cependant, la politique de chaque établissement en termes d'aide sociale ou psychologique est très variable : certains centres proposent systématiquement un rendez-vous auprès d'une assistante sociale ou d'un psychiatre/psychologue, et d'autres seulement si le patient est demandeur.

4.2.8 Activité professionnelle

L'enquête VESPA ANRS EN 12 montre que le taux d'emploi est plus faible chez les personnes séropositives par rapport à la population générale (65,3% en population générale versus 59,3 chez les patients séropositifs), et l'absence d'activité professionnelle peut être interprétée comme un indicateur de précarité.

Les données nationales de l'InVS (25) retrouvent qu'une majorité (56%) de personnes nouvellement séropositives entre 2003 et 2005 n'exerce pas d'activité professionnelle au moment du diagnostic. Cette absence de travail est plus fréquente chez les femmes et chez les personnes d'origine étrangère (43).

Notre étude met en évidence cette proportion plus importante de femmes et d'étrangers parmi les chômeurs séropositifs. Mais elle retrouve une proportion plus importante de patients séropositifs ayant un emploi (58,2%) au moment du diagnostic qu'au niveau national (44%) (25). Cela pourrait en partie s'expliquer par la proportion plus importante d'hommes dans notre échantillon et par la spécificité de nos régions en termes de chômage. En effet, selon les données de l'Agence Nationale Pour l'Emploi (ANPE) et de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) concernant notre période d'étude, le taux de chômage des régions Champagne Ardennes, Lorraine et Franche Comté est inférieur au niveau national de environ 1%, le taux de chômage de la région Alsace est l'un des deux plus faibles en France, et celui de la région Nord est légèrement au-dessus de la moyenne nationale, avec une tendance à la baisse au cours des sept années de notre étude.

4.3 CARACTERISTIQUES MEDICALES AU DIAGNOSTIC

4.3.1 Sérotype, taux de CD4 et charge virale

Dans notre échantillon, la proportion d'infections à VIH-2 est de 1 %. Nos chiffres rejoignent les données nationales, puisque selon l'InVS, le pourcentage de VIH 2 en 2005 est de 1,4%, et il est de 2% en 2006. Le sérotype du VIH dans le Nord et l'Est de la France ne diffère donc pas de celui présent au niveau national. Notre étude ne s'est pas intéressée au sous-type et groupe.

La moyenne du taux de CD4 au diagnostic dans notre étude sur les 8 années étudiées est supérieure à 350/mm. Elle augmente progressivement depuis 2000, avec un chiffre passant de 356 à 428/mm³ en 2007. Cette progression pourrait s'expliquer en partie par l'augmentation de la proportion de patients découverts au stade de primo-infection, mais pas seulement. En effet, la médiane de la charge virale au diagnostic, qui est très élevée chez les primo-infectés, baisse également depuis 2000. La baisse récente de la proportion de patients d'origine africaine, qui ont plus souvent un retard au diagnostic, ainsi que l'augmentation de la proportion de patients homo/bisexuels qui sont diagnostiqués à un stade plus précoce (4;44) grâce au test d'infection récente (45) (hors primo-infection) peuvent expliquer cette augmentation.

4.3.2 Stade clinique et primo-infections

La proportion de découverte de séropositivité à un stade asymptomatique peut être considérée comme un indicateur d'évaluation des actions d'incitation au dépistage. Cette proportion a globalement augmenté entre 2003 et 2005 au niveau national selon les données de l'InVS (25).

Dans notre échantillon, la proportion de patients diagnostiqués au stade CDC 93 A est en constante progression entre 2000 et 2007, aux dépens de la catégorie C et surtout de la catégorie B.

La progression de la proportion de patients dans la catégorie A est certainement le résultat de l'augmentation du nombre des primo-infections. En effet, la proportion d'infections récentes hors primo-infection (diagnostiquées par le test d'infection récente (45) datant de moins de 6 mois) est restée stable entre 2003 et 2007 (4) (23,6 % des nouveaux diagnostics) et n'explique donc pas cette augmentation. Il faut également souligner que ce nombre d'infections récentes est bien plus élevé que le nombre de primo-infections, alors qu'on évalue à 40-90 % la proportion de primo-infections symptomatiques (46).

Les patients diagnostiqués au stade de primo-infection représentent en moyenne 11,5 % au cours des huit années de notre étude. Leur évolution est en constante progression depuis 2000, avec un chiffre maximum de 13,7 % en 2007. Les données nationales de l'InVS font état d'un pourcentage moyen de 8% entre 2003 et 2005 (25) et de 10 % en 2006 (4), ce qui est inférieur à nos données. Cela peut s'expliquer par la plus forte proportion de patients contaminés par voie homo/bisexuelle dans le Nord et l'Est de la France, par l'augmentation plus importante de la proportion des primo-infectés constatée dans cette population et peut-être par une plus forte sensibilisation des médecins généralistes au diagnostic de la primo-infection.

Dans notre échantillon, par rapport à l'ensemble de nos sujets, les primo-infectés sont plus souvent des hommes d'origine caucasienne, contaminés par voie homo/bisexuelle et ont plus souvent un emploi. Ces tendances sont également constatées au niveau national.

Leur moyenne d'âge sur les huit années de notre étude ne diffère pas de celle du reste de l'échantillon, mais l'évolution de cette moyenne d'âge montre que les primo-infectés découverts au diagnostic vieillissent (de 27 ans en 2000 à 36 ans en 2007).

Dans notre étude, le taux de CD4 au diagnostic chez les primo-infectés reste stable (autour de $500/\text{mm}^3$) mais la proportion de ces patients mis sous traitement dans les 3 mois a considérablement diminué entre 2000 à 2004, passant de 88,9 % à 10,7 % puis a de nouveau augmenté depuis 2005 (16% en 2007). Au niveau national en 2007 (cohorte ANRS PRIMO 2007), 27% des patients ont reçu un traitement anti-rétroviral, soit une proportion plus importante que dans notre échantillon.

Dans notre étude, depuis 2006, l'augmentation de la proportion de patients primo-infectés traités dans les 3 mois concerne majoritairement ceux ayant un taux de CD4 supérieur à $350/\text{mm}^3$ au diagnostic. Le rapport Yéni 2006 recommandait alors de traiter tous les patients primo-infectés symptomatiques et ceux ayant un taux de CD4 inférieurs à $350/\text{mm}^3$ (et non plus inférieur à $200-350/\text{mm}^3$ comme dans le rapport Delfraissy 2004) et de surveiller de manière rapprochée ceux ayant un taux de CD4 compris entre 350 et $500/\text{mm}^3$.

Quant au rapport Yéni 2008, il recommande de traiter les patients symptomatiques, les patients asymptomatiques ayant un taux de CD4 inférieur à $350/\text{mm}^3$ et ceux ayant un taux de CD4 entre 350 et $500/\text{mm}^3$ en cas de présence de facteurs prédictifs de diminution rapide des CD4.

La tendance va donc dans le sens d'une mise sous traitement de plus en plus précoce, et la proportion de primo-infectés mis sous traitement dans les 3 mois suivant le diagnostic à taux de CD4 identique devrait augmenter dans les années à venir.

4.3.3 Infections opportunistes

Les principales infections opportunistes retrouvées dans notre étude sont les mêmes que celles des données nationales. La pneumocystose reste toujours en tête, devant la tuberculose. Aucune évolution particulière des infections opportunistes n'est mise en évidence tant dans notre échantillon entre 2000 et 2007 qu'au niveau national entre 1998 et 2004 (43).

L'évolution de la proportion de patients ayant une infection opportuniste classant Sida au diagnostic a diminué entre 2000 et 2007, passant de 24,7% à 15%. Cette baisse suit l'augmentation du taux de CD4 au diagnostic, confirmant le fait que les patients sont diagnostiqués à un stade plus précoce qu'auparavant.

4.3.4 Retard au diagnostic

La variable « retard au diagnostic » (taux de CD4 au diagnostic inférieur à $350/\text{mm}^3$) correspond à la définition du recours tardif aux soins de l'enquête « Retard » (24). La variable « mise sous traitement dans les trois mois suivant le diagnostic » nous a semblé pertinente. Ce délai de trois mois permet de différencier les patients n'ayant pas eu besoin de traitement anti-rétroviral au diagnostic, de ceux qui en ont eu besoin immédiatement mais qui ont dû être traités d'abord pour une infection opportuniste avant de bénéficier d'une trithérapie par ARV.

Depuis 1996, l'utilisation des puissantes associations d'antirétroviraux a permis de réduire de façon très importante la répllication du virus chez les personnes traitées et de protéger ainsi leur système immunitaire. Mais encore beaucoup de personnes accèdent aux soins à un stade trop avancé de la maladie, et cet accès tardif entraîne un risque de surmortalité. (47).

Par accès tardif, on désigne un accès du patient au système de soins à un moment clinique qui ne lui permet pas de bénéficier de façon optimale des réponses thérapeutiques disponibles.

Notre définition du retard au diagnostic est basée sur un seuil de CD4 inférieur à $350/\text{mm}^3$ au moment du diagnostic, car c'est à partir de cette valeur que se discutait la mise sous traitement antirétroviral avant les dernières recommandations du rapport Yéni 2008. Par ailleurs, c'est le seuil retenu lors de l'enquête « Retard » (24), à laquelle nous allons principalement comparer nos résultats.

Au cours des huit années de notre étude, la proportion de patients diagnostiqués avec un retard au diagnostic est de 53,6%. Cette proportion a lentement augmenté de 2000 à 2003, puis n'a cessé de diminuer depuis, passant de 68,8% en 2003 à 43% en 2007. Cette baisse récente peut s'expliquer par l'augmentation de la proportion de primo-infections au cours de ces cinq dernières années, ainsi que par la progression de la proportion d'homo/bisexuels qui, comme on l'a vu, ont statistiquement moins souvent de retard au diagnostic.

La plupart des caractéristiques des patients de notre étude ayant un retard au diagnostic sont comparables à celles de l'enquête « Retard ». Celle-ci a été menée auprès de 267 personnes séropositives, ayant un taux de CD4 au diagnostic inférieur à 350/mm³, entre 1997 et 2004. Les données plus récentes (ANRS CO4 FHDH au 31 décembre 2006) retrouvent également ces mêmes facteurs : une proportion plus importante de femmes d'origine africaine, une moyenne d'âge autour de 39 ans et un mode de contamination autre que par voie homo/bisexuelle.

L'étude des facteurs prédictifs d'un retard au diagnostic dans notre échantillon en analyse multivariée met en évidence, outre les caractéristiques précédemment décrites, d'autres facteurs comme l'âge plus élevé, un mode de découverte plutôt au cours d'un bilan hospitalier, une découverte en dehors d'une grossesse pour les femmes et le fait d'être diagnostiqué dans les Corevih Nord et Bourgogne.

On peut ainsi distinguer deux profils différents dans notre étude. D'une part, les hommes homo/bisexuels, d'origine caucasienne, bien intégrés socialement, qui découvrent leur séropositivité assez tôt. Cela peut s'expliquer par un recours au dépistage plus fréquent, notamment en CDAG. En effet, comme il est souligné dans les conclusions de l'enquête « Retard », pour envisager un dépistage précoce, il faut se sentir exposé au VIH, donc il est

nécessaire d'en connaître les modes de transmission. Et la population homosexuelle est bien informée en ce qui concerne le VIH et ses modes de transmission.

Et d'autre part, les femmes d'origine africaine, contaminées par voie hétérosexuelle, en situation sociale précaire, qui ont un retard au diagnostic et sont diagnostiquées au cours d'un bilan hospitalier devant des signes cliniques, car elles ont moins recours au dépistage. (48). Elles se savent le plus souvent séropositives ou ne veulent pas savoir, et ne vont pas se faire dépister par peur de la stigmatisation, encore très présente dans certaines cultures étrangères.

Cette constatation confirme le fait que l'accès tardif aux soins est en fait un accès tardif au dépistage. Et le retard au dépistage dépend du mode de contamination et de la nationalité (ANRS CO4 FHDH au 31 décembre 2006) : il est moins fréquent chez les patients contaminés par voie homo/bisexuelle que chez les patients contaminés par voie hétérosexuelle (8%). Le dépistage tardif est également plus fréquent chez les patients d'origine africaine (56%) que chez ceux d'origine caucasienne (50%). Mais il est constaté une amélioration récente du recours au dépistage chez les personnes d'origine africaine, et nous retrouvons cette donnée dans notre étude, avec une baisse de la proportion de patients d'origine africaine depuis 2003, même si elle est moins marquée que chez les patients d'origine caucasienne ou chez les patients homo/bisexuels.

Face à ces données, il conviendrait donc d'intensifier encore le dépistage en ciblant les populations les plus à risque et en adaptant les outils du dispositif dédié au dépistage.

Le Conseil National du Sida a rendu un rapport sur cette question en novembre 2006 (49) et proposait de faire évoluer les stratégies de dépistages. Les politiques de dépistage pourraient être adaptées et renforcées en fonction de la prévalence du VIH dans les différentes régions françaises (rôle des Corevih) et dans les groupes de population plus exposés. Certaines

stratégies de dépistage généralisé, développées aux Etats-Unis (50) et qui se sont montrées coût/efficaces, pourraient être également utilisées en France.

En octobre 2008, la Haute Autorité de Santé a émis des recommandations (51) concernant la place de ces tests de dépistage rapide. Les tests disponibles en 2008 sur le marché français et marqués CE peuvent être utilisés dans deux circonstances particulières :

- pour obtenir un résultat rapide dans certaines situations d'urgence afin de pouvoir mettre en œuvre une prise en charge adaptée (AES, accouchement chez une femme dont le statut sérologique n'est pas connu ou ayant eu une exposition récente, urgence diagnostique devant une pathologie aiguë évocatrice du stade SIDA)
- pour faciliter l'accès au dépistage des populations dont le recours au dispositif actuel est insuffisant par rapport à leur exposition, et pour améliorer l'accès aux résultats du dépistage.

4.3.5 Co-infections par les virus des hépatites B et C

Les co-infections VIH et virus des hépatites B (VHB) et C (VHC) sont relativement fréquentes, car ces trois virus partagent des modes de transmission communs.

Les données nationales françaises les plus complètes et récentes sur les co-infections VIH et virus des hépatites B et C ont été obtenues grâce à une enquête transversale réalisée un jour donné par Larsen. C et al (52) en juin 2004 chez 1849 patients suivis pour une infection à VIH dans 277 établissements de soins de court séjour. Cette étude avait pour objectifs d'étudier et d'estimer la prévalence des co-infections VIH-VHC et VHB dans cette population.

Concernant la co-infection VIH-VHC, la prévalence était de 24,3% [21,3-27,6], variant beaucoup en fonction des modes de transmission (moins de 10% chez les homo/bisexuels à 90% chez les usagers de drogues intra-veineuses).

Par ailleurs, bien que l'infection par le VHC ne soit transmise sexuellement que dans moins de 1% des cas, il était rapporté de plus en plus de cas de transmission sexuelle parmi les homo/bisexuels séropositifs pour le VIH (53;54).

La prévalence des co-infections VIH-VHB était de 7% [5,9-8,1] avec les plus fortes valeurs relevées chez les homo/bisexuels et les usagers de drogues intra-veineuses.

La prévalence VIH-VHB-VHC de 0,8% [0,5-1,3].

Au niveau international en 2003, on retrouve également des prévalences de l'ordre de 10% pour les co-infections VIH-VHB et de 30% pour les co-infections VIH-VHC (55;56).

Les résultats de notre étude sont très différents. En 2004, les pourcentages étaient de 5,5% pour les co-infections VIH-VHB et 4,9% pour les co-infections VIH-VHC. En 2007, la proportion de co-infections VIH-VHC (2,6%) et de co-infections VIH-VHB (1,8%) sont encore plus faibles. Cette différence peut peut-être s'expliquer en partie par le fait que notre étude s'intéresse à l'incidence des co-infections alors que cette enquête a étudié la prévalence de ces mêmes co-infections. Mais ce biais méthodologique ne suffit pas à expliquer une telle différence.

La baisse du taux de co-infection VIH-VHC peut s'expliquer par la diminution du mode de contamination par usage de drogues intra-veineuses. Quant à la co-infection VIH-VHB, sa légère baisse pourrait être le résultat de la politique vaccinale active contre le VHB dans la population générale depuis environ 15 ans et à la baisse du nombre de patients d'origine africaine parmi les séropositifs.

L'étude des caractéristiques de notre population de nouveaux séropositifs co-infectés par le VIH et le VHC retrouve une proportion statistiquement plus importante de co-infectés chez

les usagers de drogues intra-veineuses. Par contre, il ne nous est pas possible d'évaluer l'évolution de la proportion d'homo/bisexuels co-infectés faute d'effectif suffisant.

Concernant les caractéristiques des co-infectés VIH-VHB, on retrouve un âge plus jeune et une origine plus souvent africaine.

Notre étude ne retrouve pas tout à fait les mêmes caractéristiques chez les nouveaux séropositifs co-infectés par les virus des hépatites que dans les données de Larsen et al, à l'exception de la relation usage de drogues intra-veineuses et co-infection VIH-VHC. Elle met par contre en évidence d'autres caractéristiques, comme une plus grande proportion de patients d'origine étrangère co-infectés par le VIH-VHB.

Ces constatations pourraient servir à ajuster les politiques de dépistage et de prévention des infections par les virus des hépatites chez les populations les plus à risque parmi les séropositifs, et à renforcer les stratégies de vaccination pour l'hépatite B.

Les co-infections avec les virus des hépatites sont devenues les premiers facteurs de comorbidité et de mortalité en dehors du VIH, en grande partie en raison de l'augmentation de la durée de vie des patients traités pour le VIH. Il apparaît donc très important de dépister précocement ces co-infections et de les prendre en charge dans un cadre multidisciplinaire.

De nombreuses études se sont intéressées à l'influence respective du statut sérologique positif VHB ou VHC sur l'évolution du VIH et du statut VIH sur l'évolution des hépatites chez ces patients co-infectés.

Sullivan, PS et al (57) montrent que la co-infection VIH-VHC n'a aucun impact tant sur la réponse biologique à la mise sous ARV (taux de CD4 et charge virale) que sur l'évolution clinique (infections opportunistes et décès).

De Luca. A et al (58) ne mettent pas en évidence de baisse de la réponse biologique à la mise sous ARV chez les patients co-infectés VIH-VHB ou VIH-VHC, mais retrouvent une accélération de l'évolution clinique du VIH avec les sujets co-infectés VIH-VHC.

Mathews. G et al (59) quant à eux, montrent que la co-infection VIH-VHB a un impact négatif sur l'évolution du VIH, mais pas la co-infection VIH-VHC.

Bonacini et al (60) montrent dans une étude de survie réalisée en 2004 que l'infection à VIH aggrave le pronostic de la maladie hépatique liée au VHC et au VHB. Mais à l'inverse, les co-infections VIH et hépatites B et C n'aggravent pas la mortalité due au VIH.

Dans notre étude, l'évolution du taux de CD4 après instauration d'un traitement anti-rétroviral selon le statut VHC des nouveaux séropositifs est statistiquement identique chez les co-infectés VIH-VHC et les non co-infectés. Et notre analyse de survie ne met effectivement pas en évidence de différence statistiquement significative de mortalité entre les patients séropositifs pour le VIH seul et les patients co-infectés par les virus des hépatites B et/ou C. Cependant, notre recul n'est que de 6 ans et compte-tenu de l'espérance de vie des patients infectés par le VIH et par les virus des hépatites, il semble difficile de pouvoir conclure.

On remarque donc que les résultats des différentes études publiées concernant le rôle des virus des hépatites sur l'évolution du VIH sont assez contradictoires, certaines mettant en évidence le rôle péjoratif des hépatites sur l'évolution de la maladie VIH (59;61;62) mais la plupart d'entre elles s'accordent pour dire qu'il ne semble pas y avoir de retentissement de l'infection par le VHC (57;60;63-65) ou le VHB (60;66) sur l'évolution de la maladie VIH, que ce soit en terme de progression de la maladie VIH ou de restauration immunitaire sous multithérapie.

Par contre, l'infection par le VIH aggrave le pronostic de l'infection par le VHC et par le VHB (55;67-69), et ce d'autant plus qu'on utilise des traitements antirétroviraux hépatotoxiques. (70;71).

4.4 TRAITEMENTS

4.4.1 Instauration du traitement antirétroviral

Dans notre étude, les facteurs prédictifs d'une mise sous traitement antirétroviral en analyse multivariée sont le taux de CD4 bas, la grossesse, la co-infection VIH-VHB et le Corevih.

Nous nous sommes intéressés au délai de mise sous traitement, notamment aux facteurs prédictifs de l'instauration du traitement dans les 3 mois suivants le diagnostic. Les facteurs mis en évidence en analyse multivariée sont la présence d'une infection opportuniste, la grossesse, le taux de CD4 bas, la charge virale élevée, le Corevih et les années, avec une mise sous traitement plus précoce en 2000 qu'au cours des années suivantes.

Outre les facteurs prédictifs connus (taux de CD4 bas, charge virale élevée, grossesse et infection opportuniste), notre étude retrouve des différences de comportement en fonction des Corevih, ainsi qu'une tendance à retarder la mise sous traitement au fil des années au moins jusqu'en 2006.

L'évolution du taux de CD4 à l'instauration du traitement antirétroviral dans notre échantillon montre qu'il diminue de 2000 à 2005 (passant de 266 à 225 par mm^3), mais qu'il augmente à partir de 2005 (311/ mm^3 en 2006). Il s'agit probablement de la mise en pratique des recommandations édictées en 2006 (rapport Yéni) et qui préconisent de débiter un traitement si le taux de CD4 passe en dessous de 350/ mm^3 .

En effet, jusqu'en 2006 et la sortie du nouveau rapport Yéni, les recommandations concernant l'instauration d'une mise sous traitement stipulaient de débiter un traitement antirétroviral

chez les patients symptomatiques et chez les patients asymptomatiques ayant un taux de CD4 inférieur à $200/\text{mm}^3$. Il n'était pas recommandé d'instaurer un traitement chez les patients asymptomatiques ayant un taux de CD4 compris entre 200 et $350/\text{mm}^3$.

Dans le rapport Yéni 2006, les recommandations ont évolué, et il était également recommandé de débiter un traitement antirétroviral chez les patients asymptomatiques, dès que leur taux de CD4 devenait inférieur à $350/\text{mm}^3$. Pour les patients asymptomatiques ayant un taux de CD4 compris entre 350 et $500/\text{mm}^3$, il n'était habituellement pas recommandé de débiter un traitement, mais cela pouvait s'envisager dans certaines circonstances.

Dans le rapport Yéni 2008, l'instauration d'un traitement chez les patients asymptomatiques ayant un taux de CD4 compris entre 350 et $500/\text{mm}^3$ peut également être envisagée, et dans un nombre de circonstances plus important que dans les précédentes recommandations 2006. On remarque donc que la tendance en matière d'instauration d'un traitement antirétroviral est de le débiter de plus en plus précocement dans l'histoire de la maladie.

Le bénéfice d'un traitement débuté lorsque le taux de CD4 est inférieur à $200/\text{mm}^3$ a maintenant été démontré depuis plusieurs années dans plusieurs essais thérapeutiques (73;74) tant en termes de survie que de réduction de progression de la maladie, même si ces patients ont un pronostic moins bon que ceux débutant un traitement avec un nombre de CD4 supérieur à $200/\text{mm}^3$ (75;76). Mais d'autres études tendent à démontrer que l'instauration d'un traitement chez des patients asymptomatiques alors que leur taux de CD4 est supérieur à $200/\text{mm}^3$ apportent également de nombreux bénéfices (28) et même lorsque leur taux de CD4 est supérieur à $350/\text{mm}^3$ (76-78).

4.4.2 Nature des traitements

L'objectif du premier traitement antirétroviral est de rendre la charge virale indétectable le plus rapidement possible. Il faut donc frapper vite et fort, tout en s'assurant de la bonne observance des patients, en utilisant des molécules ayant le moins d'effets secondaires possible.

Dans notre étude, nous constatons que la nature des traitements de première ligne a évolué entre 2000 et 2007. L'association 2 NUC + IP s'est progressivement imposée, passant de 40% en 2000 à plus de 80% en 2007. L'association 2 NUC + 1 NNUC a diminué pendant cette période, passant de 38,6 % en 2000 à 15,9 % en 2007.

Les recommandations des rapports Delfraissy et Yéni pendant cette période étaient d'utiliser indifféremment soit l'association 2 NUC + IP, ou 2 NUC + 1 NNUC. L'association 2 NUC + IP a donc été préférée dans notre échantillon, notamment depuis 2005.

Nous nous sommes intéressés à la nature des traitements de première ligne prescrits selon chaque Corevih pour l'année 2007, et des différences sont apparues : les Corevih Bourgogne, Picardie et Alsace prescrivent plus souvent l'association 2 NUC + 1 NNUC que les autres Corevih, mais l'association 2 NUC + 1 IP reste majoritaire dans tous les Corevih.

Nous nous sommes intéressés aux facteurs prédictifs d'une mise sous IP. En analyse multivariée, les facteurs statistiquement significatifs sont la découverte de la séropositivité au cours d'une grossesse (en accord avec les recommandations), la présence d'une infection opportuniste ou d'une primo-infection, les années (un traitement avec IP était moins souvent instauré début 2000 et le devient de plus en plus au fil du temps) et le Corevih, montrant clairement un effet centre. De plus, même si le taux de CD4 ne ressort pas dans cette analyse multivariée, on constate qu'un traitement comprenant un IP est prescrit pour un taux moyen

de CD4 plus bas ($209/\text{mm}^3$) que lorsqu'est prescrit une association contenant 1 NNUC ($241/\text{mm}^3$) ou 3 NUC ($319/\text{mm}^3$).

Concernant la nature des molécules utilisées, on constate que les combinaisons zidovudine + lamivudine + lopinavir/r (Combivir® - Kaletra®) et tenofovir + emtricitabine + lopinavir/r (Truvada® – Kaletra®) sont le plus souvent prescrites, avec malgré tout une augmentation très récente de la combinaison lamivudine + abacavir + lopinavir/r (Kivexa® – Kaletra®).

Concernant l'évaluation de l'efficacité des traitements de première ligne selon leur nature, notre étude ne retrouve pas de différence en termes de remontée du taux de CD4 à 60 mois.

Dans la littérature, il est démontré que les associations comprenant un IP + 2 NUC ou 1 NNUC + 2 NUC ont une action comparable (79-80) avec cependant une meilleure réponse virologique pour l'association NNUC + NUC (80).

La combinaison de 3 NUC apparaît inférieure aux deux autres pour le maintien au long cours de cette réponse virologique (81;82) et les dernières recommandations nationales (Yéni 2008) stipulent de ne plus utiliser de trithérapie de NUC en première intention en raison d'un risque élevé d'échec primaire et de sélection de virus mutants.

L'étude des facteurs influençant la durée de traitement de première ligne montre que cette durée est d'autant plus grande que le taux de CD4 au diagnostic est élevé, que le traitement comporte une association NNUC + 2 NUC, que les patients sont de sexe masculin et qu'ils sont suivis dans le Corevih Nord. La courbe de survie étudiant la durée du traitement de première ligne en fonction de sa nature montre que les patients restent plus souvent sous un traitement initial comprenant un NNUC au cours des 2 premières années, mais il n'y a plus de différence à 60 mois.

4.4.3 Le changement de traitement

Dans notre étude, le principal motif de changement du traitement est l'intolérance. Le recul maximal de nos données étant de 60 mois, nous n'avons pu prendre en compte que les effets secondaires d'apparition précoce.

La seconde raison de changement de traitement, qui est la simplification du schéma thérapeutique, a fortement augmenté entre 2000 et 2005, jusqu'à atteindre la même proportion que les intolérances (30% en 2005). Les autres motifs restent confidentiels (autour de 5%). La volonté d'épargner les IP ne semble plus d'actualité, grâce à l'apparition de nouvelles classes d'antirétroviraux (inhibiteur de fusion, anti-intégrase). L'échappement thérapeutique reste rare dans chacune des 3 associations étudiées, montrant que leur efficacité semble identique.

Les motifs de changement de traitement sont différents selon la nature du traitement. Les intolérances semblent un peu plus fréquentes pour l'association 2 NUC + 1 NNUC, juste devant l'association 2 NUC + IP. Par contre, la volonté de simplifier le schéma thérapeutique est beaucoup plus fréquente avec l'association comprenant un IP, certainement en raison du nombre important de comprimés quotidiens, notamment avec l'ajout du ritonavir en boost.

L'analyse des motifs influençant la durée du traitement montre que sa nature est importante. Les patients semblent rester plus longtemps sous le traitement de première ligne si celui-ci comprend une association NNUC + 2 NUC, malgré les intolérances un peu plus fréquentes retrouvées pour cette classe.

L'analyse du traitement de seconde ligne montre qu'il est souvent de même nature que le traitement de première ligne, notamment pour les associations NNUC + 2 NUC, et dans une moindre mesure pour l'association IP + 2 NUC.

4.4.4 Observance

La variable « observance » a été modifiée en regroupant les modalités « insuffisante » et « nulle » de manière à respecter la définition de Spire. B et al (23) et afin de pouvoir comparer nos résultats à ceux de cette étude.

La prise en charge des patients séropositifs pour le VIH a été bouleversée à partir de 1996 par l'apparition de traitements antirétroviraux plus actifs comprenant les IP. L'infection par le VIH est ainsi devenue une maladie chronique. Les patients sont traités pendant de plus longues périodes, avec des effets secondaires de plus en plus nombreux.

L'observance, définie par la capacité d'un patient à respecter le traitement qui lui a été prescrit, est donc un facteur très important à prendre en compte dans les succès et échecs thérapeutiques (83).

Les traitements antirétroviraux hautement actifs sont donc très efficaces, mais à la seule condition de prendre plus de 95% des doses prescrites pour maintenir la suppression de la réplication virale (84). Or, ce taux est diversement atteint selon les études. En effet, B. Spire et al (23) retrouvent, dans la cohorte française APROCO, une proportion de patients hautement observants à 73%, modérément observants à 12% et non observants à 5%. Dans une autre étude américaine, VE. Stone et al (85) donnent des chiffres de respectivement de 50%, 23% et 28%. Nos résultats retrouvent une très faible proportion de non observants (1,8%) et une proportion de hautement observants plus faible que dans les résultats de ces 2 études (24,6 %). La majorité de nos patients étaient moyennement observants.

Notre étude s'est également intéressée à l'observance en fonction de la nature du traitement, montrant que les patients hautement observants l'étaient plus souvent avec une association contenant un IP, et moins souvent avec l'association de 3 NUC. Cela peut s'expliquer par le fait que les patients traités par une association contenant un IP sont en général à un stade plus

avancé de la maladie (surtout au début des années 2000), et sont donc plus motivés à respecter. Dans notre échantillon, 44,8 % des patients traités avec une association contenant un IP avaient un taux de CD4 inférieur à 200/mm³, 26,8 % avaient un taux de CD4 entre 200 et 350/mm³ et 12,4 % avaient un taux de CD4 supérieur à 350/mm³.

Dans notre échantillon, les médecins ont prescrit aux patients le traitement qu'ils jugeaient le plus adapté à leur situation clinique, en condition réelle, en choisissant parmi l'ensemble des molécules sur le marché. Dans les études comparant l'observance selon la nature du traitement, seules quelques molécules sont prescrites et imposées par le protocole. Cette nuance peut paraître importante, car les médecins utilisent spontanément plus souvent les traitements ne nécessitant qu'une seule prise par jour, ou ceux dont les effets secondaires sont réputés moins importants. Et Stone et al (85) ont montré que le nombre de prises par jour, le nombre de comprimés par prise ainsi que les effets secondaires ont un impact très important sur l'observance.

Cette différence de méthodologie peut expliquer les différences de résultats constatées avec par exemple l'étude de P. Nieuwkerk et al (86). Ils ont comparé l'adhérence entre une association comprenant un IP et une association contenant un NNUC chez 261 patients de la cohorte ATHENA, et ils n'ont pas mis en évidence de différence significative.

Il existe par ailleurs une autre différence non négligeable entre notre étude et celles existantes dans la littérature : dans notre cas, ce sont les médecins qui jugent l'observance de leurs patients alors que dans toutes les publications, les données sur l'adhérence sont recueillies par auto-questionnaire.

Nous avons ensuite recherché, par une analyse multivariée, les facteurs pouvant influencer l'observance. Les variables statistiquement significatives de mauvaise adhérence au traitement étaient le sexe masculin, l'âge jeune, l'origine africaine, un traitement ne comportant pas d'IP et le chômage.

De multiples études se sont intéressées à cette question, et elles font ressortir certains facteurs plus souvent que d'autres. Ce sont principalement l'âge, le mode de transmission, le taux de CD4 au diagnostic, les précédentes expériences de mise sous ARV (23;87) l'oubli, le changement d'habitudes quotidiennes (88), le nombre de comprimés à prendre par jour, la fréquence des prises, les effets indésirables (85), notamment dans les premières semaines suivant l'initiation du traitement (89) la présence d'un syndrome anxio-dépressif, le soutien de l'entourage et la qualité de la relation avec l'équipe soignante (90).

L'étude de l'évolution du taux de CD4 après la mise sous traitement en fonction de l'observance montre une différence entre les patients non observants et les deux autres catégories, mais aucune différence statistiquement significative entre les patients hautement observants (plus de 95% de comprimés effectivement pris) et les patients modérément observants (entre 80 et 95%). Cela va dans le sens d'une étude (91) qui démontre qu'une charge virale indétectable peut être atteinte avec une observance moyenne (54 à 100 %).

L'observance reste donc un des enjeux majeurs de l'efficacité des traitements antirétroviraux et de la prévention des résistances acquises du virus du Sida. Des solutions ont été proposées afin d'augmenter l'adhérence des patients à leur traitement. Certaines n'ont pas fait la preuve de leur efficacité et se sont même révélées délétères, comme l'arrêt intermittent de traitement en fonction du taux de CD4 (étude SMART (92)). Mais d'autres se sont révélées très efficaces comme la création de consultations spécialisées d'éducation thérapeutique avec un personnel formé (93).

De plus en plus donc, le choix du premier traitement est fondé sur un compromis entre puissance virologique, facilité de prise, effets indésirables et observance attendue.

4.5 EVOLUTION

Egger. M et al, dans une publication la cohorte ART Cohort Collaboration (74) se sont intéressés à la survie des patients naïfs mis sous ARV. Ils ont mis en évidence que le taux de CD4 à l'initiation du traitement était le facteur pronostique le plus important. Ils en ont retrouvé trois autres : l'âge supérieur à 50 ans, l'injection de drogues intraveineuse et le stade SIDA.

Dans notre étude, plusieurs modalités ressortent en analyse univariée : le sexe masculin, l'âge supérieur à 50 ans, la contamination par toxicomanie intraveineuse, l'origine africaine et le taux bas de CD4. En analyse multivariée (courbe de Cox), aucun autre facteur que le taux de CD4 au diagnostic n'a mis en évidence de manière significative.

Mais nous avons un effectif de patients décédés trop faible qui ne nous permet pas d'atteindre la puissance statistique suffisante pour mettre en évidence d'autres variables en analyse multivariée.

D'autres publications suggèrent d'autres facteurs pronostiques que nous n'avons pas recherchés dans notre étude, comme le taux d'hémoglobine (94) ou des mutations génétiques (95;96).

Une des principales limites de notre étude de survie est sans conteste le manque d'informations concernant la cause des décès. En effet, notre questionnaire ne demande pas si le décès est consécutif à la séropositivité pour le VIH ou s'il n'a rien à voir avec.

5. CONCLUSION

Le visage de l'épidémie de VIH change constamment, et il est indispensable d'en connaître précisément et en temps réel l'évolution afin d'orienter les politiques de prévention, de dépistage et de lutte contre la dissémination du virus. En France, la déclaration devenue obligatoire des nouveaux cas de séropositivité depuis 2003 permet d'avoir en théorie un recueil fiable. Mais ces données ne sont pas exhaustives (sous-déclaration et retard de notification), elles sont publiées tardivement compte tenu de l'évolution très rapide de l'épidémie et ne prennent pas forcément en compte les spécificités locales.

Notre étude avait pour objectif d'étudier l'évolution de l'épidémiologie du VIH dans le Nord et l'Est de la France, et de les comparer avec les données françaises et internationales.

Nous avons retrouvé les principales tendances constatées au niveau national : baisse du nombre de cas, baisse du nombre de femmes et de personnes d'origine étrangère, augmentation du nombre de primo-infections, diminution des patients découverts avec un retard au diagnostic, instauration d'un traitement antirétroviral pour des taux de CD4 plus élevés, augmentation de la proportion de patients traités avec une association contenant un IP.

Mais des spécificités locales ont été mises en évidence : les patients contaminés par voie homo/bisexuelle sont plus nombreux qu'au niveau national, et leur proportion continue de progresser alors que la tendance est plutôt à la stabilisation au niveau national, la proportion de patients co-infectés par les virus des hépatites et du VIH est moins importante qu'au niveau national, avec un nombre d'usagers de drogues intra-veineuses plus faible également.

Par ailleurs, les prises en charge thérapeutiques respectent les recommandations des experts, avec cependant un « effet centre » marqué concernant des habitudes de prescription (nature du traitement, délai d'instauration du traitement).

Une telle étude épidémiologique locale, même si elle confirme les principales tendances observées au niveau national, permet de les affiner et de proposer des mesures de prévention et de dépistage plus spécifiquement adaptées aux réalités locales.

Concernant la population d'origine étrangère, les démarches de communication et de prévention doivent être encore plus adaptées, avec des supports et des méthodes d'intervention plus spécifiques (intervention dans les foyers d'hébergement, affiches ou documentation dans certains lieux publics spécifiques fréquentés par les communautés africaines, comme les bars ou les salons de coiffure). La politique de dépistage du VIH et également de l'hépatite B, doit également davantage cibler cette population, avec des actions de dépistage « hors des murs » des hôpitaux en passant par une sensibilisation des médecins généralistes et des urgentistes au dépistage plus systématique. Il faut inciter et faciliter l'accès aux soins pour ces patients, avec par exemple les permanences d'accès aux soins de santé (PASS) qui contribuent notamment à faciliter l'ouverture des droits en matière de couverture sociale et à stabiliser la situation administrative au regard du séjour et du travail, ou encore l'augmentation des interprètes dans les hôpitaux.

Concernant la population homo/bisexuelle, les actions de prévention et d'information concernant la gravité de la maladie doivent être renforcées. La prévention secondaire auprès des personnes homo/bisexuelles déjà infectées par le VIH est une nouvelle piste intéressante à explorer.

A l'issu de ce travail, il nous apparaît important de poursuivre cette surveillance épidémiologique locale tout en élargissant le recueil des données. Des variables telles que le sous-type de virus, les résistances du virus, la présence ou non d'IST au moment du diagnostic, le lieu de provenance exact des personnes d'origine étrangère autre qu'africaine, permettraient d'avoir une connaissance encore plus complète de l'épidémiologie du VIH dans le Nord et l'Est de la France.

6. REFERENCES

- (1) Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220(4599):868-871.
- (2) Rapport ONUSIDA. Le point sur l'épidémie de SIDA. Décembre 2007. http://www.unaids.org/en/HIV_data/2007EpiUpdate.
- (3) Herida M, Devaux I, Likatavicius G, Desenclos J, Matic S, Ammon A et al. HIV/AIDS in Europe : epidemiological situation in 2006 and a new framework for surveillance. *Euro Surveill*.2007 12[47].
- (4) Institut de veille sanitaire, Centre national de référence pour le VIH. Surveillance de l'infection à VIH/sida en France, 2006. *BEH* 46-47, 386-3. 2007.
- (5) Nardone A, Alix J. L'infection à VIH à travers l'Europe. *BEH* 46-47, 398-400. 2007.
- (6) Semaille C, Lot F. Lutte contre le VIH/sida et les infections sexuellement transmissibles en France. 10 ans de surveillance 1996-2005. Synthèse. INVS, 2007.
- (7) Circulaire DGS/SD6A n°2003-519 du 5 novembre 2003 relative aux données épidémiologiques récentes sur l'infection à VIH.
- (8) Institut de veille sanitaire. Définition du SIDA avéré (révision 1987). *BEH* 1987; 51:201-203.
- (9) Ancelle-Park R. Expanded European AIDS case definition. *Lancet* 1993; 341(8842):441.
- (10) Institut de veille sanitaire. Révision de la définition du SIDA en France. *BEH* 1993; 11:47-49.
- (11) Décret n°86-770 du 10 juin 1986 fixant la liste des maladies dont la déclaration est obligatoire en application de l'article L.11 du code de la santé publique.
- (12) Circulaire n°642 du 19 novembre 1986 relative à la déclaration obligatoire des maladies transmissibles. *BEH* 48, 189-190. 1986.
- (13) Décret n°99-362 du 6 mai 1999 fixant les modalités de transmission à l'autorité sanitaire de données individuelles concernant les maladies visées à l'article L11 du code de la santé publique et modifiant le code de la santé publique. *JO* du 13 mai 1999.
- (14) Décret n°99-363 du 6 mai 1999 fixant la liste des maladies faisant l'objet d'une transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire et modifiant le code de la santé publique. *JO* du 13 mai 1999.
- (15) Lot F, Cazein F, Pillonel J, Pinget R, David D, Leclerc M et al. Surveillance de l'infection à VIH-sida en France, 2005. *BEH* 2006; 48:371-378.
- (16) Arrêté du 16 avril 2007 relatif à la notification obligatoire des cas d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine.

- (17) Décret n°2001-437 du 16 mai 2001 fixant les modalités de transmission à l'autorité sanitaire de données individuelles concernant les maladies visées à l'article L3113-1 du Code de la santé publique et modifiant les articles R11-2 et R11-3 du Code de la santé publique. JO du 23 mai 2001.
- (18) Bernillon P, Lièvre L, Pillonel J, Laporte A, Costagliola D. Estimation de la sous-déclaration des cas de SIDA en France par la méthode de capture-recapture. BEH 1997; 5:19-21.
- (19) Institut de veille sanitaire. Numéro thématique. Surveillance de l'infection à VIH-sida en France, 2003-2004. BEH 46-47, 230-232, novembre 2005.
- (20) Heisterkamp SH, Jager JC, Ruitenberg EJ, Van Druten JA, Downs AM. Correcting reported AIDS incidence: a statistical approach. Stat Med 1989; 8(8):963-976.
- (21) SAS Institute.SAS/STAT User's Guide. Version 9.01. Cary, NC: SAS Institute Inc. 1999.
- (22) Doco-Lecompte T, Yazdanpanah Y, Fischer P, Douadi Y, Strady C, Chirouze C et al. Infections à VIH nouvellement découvertes dans le nord et le nord-est de la France : données 2000 et 2001. Medecine et Maladies infectieuses 33[6], 304-308. 2003.
- (23) Spire B, Duran S, Souville M, Leport C, Raffi F, Moatti JP. Adherence to highly active antiretroviral therapies (HAART) in HIV-infected patients: from a predictive to a dynamic approach. Soc Sci Med 2002; 54(10):1481-1496.
- (24) Institut de veille sanitaire. Le recours tardif aux soins des personnes séropositives pour le VIH : modalités d'accès et contextes socioculturels. 2006.
- (25) Cazein F. Lutte contre le VIH/Sida et les infections sexuellement transmissibles en France-10 ans de surveillance, 1996-2005, notification obligatoire et surveillance virologique. INVS. 14-24. 2006.
- (26) Hamers FF, Downs AM. The changing face of the HIV epidemic in western Europe: what are the implications for public health policies? Lancet 2004; 364(9428):83-94.
- (27) St Maurice, Institut national de veille sanitaire. EuroHIV. HIV/AIDS Surveillance in Europe. End-Year report 2006 n°75.
- (28) May MT, Sterne JA, Costagliola D, Sabin CA, Phillips AN, Justice AC et al. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. Lancet 2006; 368(9534):451-458.
- (29) Grabar S, Kousignian I, Sobel A, Le Bras P, Gasnault J, Enel P et al. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. AIDS 2004; 18(15):2029-2038.

- (30) Yeni P. Epidémiologie de l'infection par le VIH. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Ministère de la Santé et des Solidarités. Rapport 2006.
- (31) Staehelin C, Rickenbach M, Low N, Egger M, Ledergerber B, Hirschel B et al. Migrants from Sub-Saharan Africa in the Swiss HIV Cohort Study: access to antiretroviral therapy, disease progression and survival. *AIDS* 2003; 17(15):2237-2244.
- (32) Nikolopoulos G, Arvanitis M, Masgala A, Paraskeva D. Migration and HIV epidemic in Greece. *Eur J Public Health* 2005; 15(3):296-299.
- (33) Suligoï B, Pezzotti P, Boros S, Urciuoli R, Rezza G. Epidemiological changes in AIDS and HIV infection in Italy. *Scand J Infect Dis Suppl* 2003; 35 Suppl 106:12-16.
- (34) Wood E, Montaner JS, Chan K, Tyndall MW, Schechter MT, Bangsberg D et al. Socioeconomic status, access to triple therapy, and survival from HIV-disease since 1996. *AIDS* 2002; 16(15):2065-2072.
- (35) ANRS, INVS. Enquête Presse Gay 2004. décembre 2004.
- (36) Couturier E, Michel A, Janier M, Dupin N, Semaille C. Syphilis : surveillance in France, 2000-2003. *Euro surveill* 2004 9[12], 8-10.
- (37) Bouyssou-Michel A, Gallay A, Janier M, Dupin N, Halioua B, Alcaraz I et al. Surveillance de la syphilis en France, 2000 - 2006 : recrudescence des diagnostics en 2006. *BEH* 5-6, 39-42. 2008.
- (38) Gallay A, Clerc M, Kreplak G, Lemarchand N, Scieux C, Nassar N et al. Un nombre de diagnostics de lymphogranulomatose vénérienne rectale encore élevé en 2006 en France ? *BEH* 5-6, 37-39. 2008.
- (39) Herida M, De Barbeyrac B, Sednaoui P, Scieux C, Lemarchand N, Kreplak G. Rectal lymphogranuloma venereum surveillance in France 2004-2005. *Euro surveill* 2006 20[11(9)], 155-156.
- (40) Gallay A, Bouyssou-Michel A, Lassau F, Basselier B, Sednaoui P. Les infections à *Neisseria gonorrhoeae* en France en 2006 : progression importante chez les femmes et augmentation persistante des résistances à la ciprofloxacine. *BEH* 5-6, 33-36. 2008.
- (41) Katz MH, Schwarcz SK, Kellogg TA, Klausner JD, Dilley JW, Gibson S et al. Impact of highly active antiretroviral treatment on HIV seroincidence among men who have sex with men: San Francisco. *Am J Public Health* 2002; 92(3):388-394.
- (42) Le Vu S, Semaille C. Dépistage anonyme et gratuit du VIH. Profil des consultants de CDAG en 2004. Enquête épidémiologique transversale. 2006.
- (43) Delfraissy J, groupe d'experts. Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. 2004.

- (44) Semaille C, Barin F, Cazein F, Pillonel J, Lot F, Brand D et al. Monitoring the dynamics of the HIV epidemic using assays for recent infection and serotyping among new HIV diagnoses: experience after 2 years in France. *J Infect Dis* 2007; 196(3):377-383.
- (45) Barin F, Meyer L, Lancar R, Deveau C, Gharib M, Laporte A et al. Development and validation of an immunoassay for identification of recent human immunodeficiency virus type 1 infections and its use on dried serum spots. *J Clin Microbiol* 2005; 43(9):4441-4447.
- (46) Hoen B. Primoinfection par le VIH. *VIH*. Paris, Doin, 2007: 71-76.
- (47) Yeni P. Epidémiologie de l'infection par le VIH. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Ministère de la Santé et des Solidarités. Rapport 2006.
- (48) Calvez M, Semaille C, Fierro F, Laporte A. Les personnes originaires d'Afrique subsaharienne en accès tardif aux soins pour le VIH. *BEH* 227-229. 2006.
- (49) Conseil national du Sida (CNS). Rapport sur l'évolution du dispositif de dépistage de l'infection par le VIH en France. Novembre 2006.
- (50) Walensky RP, Weinstein MC, Kimmel AD, Seage GR, III, Losina E, Sax PE et al. Routine human immunodeficiency virus testing: an economic evaluation of current guidelines. *Am J Med* 2005; 118(3):292-300.
- (51) HAS. Dépistage de l'infection par le VIH en France. octobre 2008. www.has-sante.fr
- (52) Larsen C, Pialoux G, Salmon D, Antona D, Piroth L, Le Strat Y et al. Prévalence des co-infections par les virus des hépatites B et C dans la population VIH+, France, juin 2004. *BEH* 2005; 23:109-112.
- (53) Larsen C, Alric L, Aupérin I, Chaix M, Dominguez S, Duval X et al. Acute hepatitis C in HIV- infected men who have sex with men in France in 2006 and 2007.
- (54) Ghosn J, Pierre-Francois S, Thibault V, Duvivier C, Tubiana R, Simon A et al. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men. *HIV Med* 2004; 5(4):303-306.
- (55) Rockstroh JK. Management of hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34 Suppl 1:S59-S65.
- (56) Tedaldi EM, Hullsiek KH, Malvestutto CD, Arduino RC, Fisher EJ, Gaglio PJ et al. Prevalence and characteristics of hepatitis C virus coinfection in a human immunodeficiency virus clinical trials group: the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *Clin Infect Dis* 2003; 36(10):1313-1317.
- (57) Sullivan PS, Hanson DL, Teshale EH, Wotring LL, Brooks JT. Effect of hepatitis C infection on progression of HIV disease and early response to initial antiretroviral therapy. *AIDS* 2006; 20(8):1171-1179.

- (58) De Luca A, Bugarini R, Lepri AC, Puoti M, Girardi E, Antinori A et al. Coinfection with hepatitis viruses and outcome of initial antiretroviral regimens in previously naive HIV-infected subjects. *Arch Intern Med* 2002; 162(18):2125-2132.
- (59) Mathews G, Bhagani S. The epidemiology and natural history of HIV/HBV and HIV/HCV co-infections. *J HIV Ther* 2003; 8(4):77-84.
- (60) Bonacini M, Louie S, Bzowej N, Wohl AR. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: a cohort study. *AIDS* 2004; 18(15):2039-2045.
- (61) Jaen A, Esteve A, Miro JM, Tural C, Montoliu A, Ferrer E et al. Determinants of HIV progression and assessment of the optimal time to initiate highly active antiretroviral therapy: PISCIS Cohort (Spain). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47(2):212-220.
- (62) Piroth L, Grappin M, Cuzin L, Mouton Y, Bouchard O, Raffi F et al. Hepatitis C virus co-infection is a negative prognostic factor for clinical evolution in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Viral Hepat* 2000; 7(4):302-308.
- (63) Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA* 2002; 288(2):199-206.
- (64) Amin J, Kaye M, Skidmore S, Pillay D, Cooper DA, Dore GJ. HIV and hepatitis C coinfection within the CAESAR study. *HIV Med* 2004; 5(3):174-179.
- (65) Zhou J, Dore GJ, Zhang F, Lim PL, Chen YM. Hepatitis B and C virus coinfection in The TREAT Asia HIV Observational Database. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22(9):1510-1518.
- (66) Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS* 2005; 19(6):593-601.
- (67) Castellares C, Barreiro P, Martin-Carbonero L, Labarga P, Vispo ME, Casado R et al. Liver cirrhosis in HIV-infected patients: prevalence, aetiology and clinical outcome. *J Viral Hepat* 2008; 15(3):165-172.
- (68) Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol* 2008; 48(2):200-207.
- (69) Larsen C, Bousquet V, Bronowicki J, Couzigou P, Gorja O, Guyader D et al. Factors associated with severe liver disease in newly referred hepatitis C virus infected French drug users : a multi center study of 4373 patients, 2001-2004. 2007. 58ième congrès de l'American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, 2-6 novembre 2007. 2-11-2007.

- (70) Rockstroh JK. Influence of viral hepatitis on HIV infection. *J Hepatol* 2006; 44(1 Suppl):S25-S27.
- (71) Soriano V, Puoti M, Garcia-Gasco P, Rockstroh JK, Benhamou Y, Barreiro P et al. Antiretroviral drugs and liver injury. *AIDS* 2008; 22(1):1-13.
- (72) Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med* 1997; 337(11):725-733.
- (73) Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, Cohen C, Kravcik S, Maurath C et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet* 1998; 351(9102):543-549.
- (74) Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002; 360(9327):119-129.
- (75) Lanoy E, Mary-Krause M, Tattevin P, Perbost I, Poizot-Martin I, Dupont C et al. Frequency, determinants and consequences of delayed access to care for HIV infection in France. *Antivir Ther* 2007; 12(1):89-96.
- (76) Palella FJ, Jr., Deloria-Knoll M, Chmiel JS, Moorman AC, Wood KC, Greenberg AE et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med* 2003; 138(8):620-626.
- (77) Moore RD, Keruly JC. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin Infect Dis* 2007; 44(3):441-446.
- (78) Baker JV, Peng G, Rapkin J, Abrams DI, Silverberg MJ, MacArthur RD et al. CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS* 2008; 22(7):841-848.
- (79) Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 358(20):2095-2106.
- (80) Domingo P, Suarez-Lozano I, Torres F, Teira R, Lopez-Aldeguer J, Vidal F et al. First-line antiretroviral therapy with efavirenz or lopinavir/ritonavir plus two nucleoside analogues: the SUSKA study, a non-randomized comparison from the VACH cohort. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61(6):1348-1358.
- (81) van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, Squires K, Gatell J, Horban A et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2003; 17(7):987-999.
- (82) Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer WA, III et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2004; 350(18):1850-1861.

- (83) Rathbun RC, Farmer KC, Stephens JR, Lockhart SM. Impact of an adherence clinic on behavioral outcomes and virologic response in treatment of HIV infection: a prospective, randomized, controlled pilot study. *Clin Ther* 2005; 27(2):199-209.
- (84) Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133(1):21-30.
- (85) Stone VE, Jordan J, Tolson J, Miller R, Pilon T. Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens in predicting adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36(3):808-816.
- (86) Nieuwkerk PT, Sprangers MA, Burger DM, Hoetelmans RM, Hugen PW, Danner SA et al. Limited patient adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV-1 infection in an observational cohort study. *Arch Intern Med* 2001; 161(16):1962-1968.
- (87) Gordillo V, del Amo J, Soriano V, Gonzalez-Lahoz J. Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13(13):1763-1769.
- (88) Barfod TS, Sorensen HT, Nielsen H, Rodkjaer L, Obel N. 'Simply forgot' is the most frequently stated reason for missed doses of HAART irrespective of degree of adherence. *HIV Med* 2006; 7(5):285-290.
- (89) Duran S, Spire B, Raffi F, Walter V, Bouhour D, Journot V et al. Self-reported symptoms after initiation of a protease inhibitor in HIV-infected patients and their impact on adherence to HAART. *HIV Clin Trials* 2001; 2(1):38-45.
- (90) Vervoort SC, Borleffs JC, Hoepelman AI, Grypdonck MH. Adherence in antiretroviral therapy: a review of qualitative studies. *AIDS* 2007; 21(3):271-281.
- (91) Bangsberg DR. Less than 95% adherence to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy can lead to viral suppression. *Clin Infect Dis* 2006; 43(7):939-941.
- (92) El Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006; 355(22):2283-2296.
- (93) Pradier C, Bentz L, Spire B, Tourette-Turgis C, Morin M, Souville M et al. Efficacy of an educational and counseling intervention on adherence to highly active antiretroviral therapy: French prospective controlled study. *HIV Clin Trials* 2003; 4(2):121-131.
- (94) Lundgren JD, Mocroft A, Gatell JM, Ledergerber B, d'Arminio MA, Hermans P et al. A clinically prognostic scoring system for patients receiving highly active antiretroviral therapy: results from the EuroSIDA study. *J Infect Dis* 2002; 185(2):178-187.

- (95) Fellay J, Marzolini C, Meaden ER, Back DJ, Buclin T, Chave JP et al. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study. *Lancet* 2002; 359(9300):30-36.
- (96) Haas DW, Wu H, Li H, Bosch RJ, Lederman MM, Kuritzkes D et al. MDR1 gene polymorphisms and phase 1 viral decay during HIV-1 infection: an adult AIDS Clinical Trials Group study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34(3):295-298.

7. ANNEXES

**ANNEXE 1: Questionnaire concernant les patients
découvrant leur séropositivité entre le 1^{er} janvier et le 31
décembre**

Nouvelles séropositivités

Séropositivité découverte entre le 01/01/2005 et le 31/12/2005

Ville : _____ Fiche remplie par : _____

Tél : _____

NOM / ___/___/___/ Prénom / ___/___/

Sexe : H F

Si femme : enceinte oui non

Date naissance / ___/___/___/ Département de résidence :

◆ **Séropositivité découverte le :** / ___/___/___/ VIH 1 VIH 2

Date de dernière sérologie VIH négatif connue ? non oui / ___/___/___/

◆ **Stade CDC 93** au moment de la découverte de la séropositivité :

<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
Elément clinique de classification :	Taux de CD4 : /mm ³ Charge virale : cp/ml

S'agit-il d'une primo-infection ? Oui Non

◆ **Contamination**

- | | |
|---|--|
| 1 <input type="checkbox"/> Homo/bisexuel | 5 <input type="checkbox"/> Toxicomanie IV |
| 2 <input type="checkbox"/> Bisexuel | 6 <input type="checkbox"/> Transfusion/hémophilie |
| 3 <input type="checkbox"/> Hétérosexuel | 7 <input type="checkbox"/> Materno-fœtal |
| 4 <input type="checkbox"/> Facteur sexuel non précisé | 8 <input type="checkbox"/> Facteur de risque inconnu |

◆ **Traitement antirétroviral**

- Date de 1ère mise sous traitement antirétroviral : / ___/___/___/

- Premier traitement antirétroviral prescrit :

- | | | | | | |
|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| a <input type="checkbox"/> Epivir | b <input type="checkbox"/> Hivid | c <input type="checkbox"/> Rétrovir | d <input type="checkbox"/> Videx | e <input type="checkbox"/> Zérit | f <input type="checkbox"/> Ziagen |
| g <input type="checkbox"/> Viread | u <input type="checkbox"/> Combivir | v <input type="checkbox"/> Trizivir | w <input type="checkbox"/> Truvada | x <input type="checkbox"/> Kivexa | |
| h <input type="checkbox"/> Viramune | i <input type="checkbox"/> Sustiva | j <input type="checkbox"/> Agénérase | k <input type="checkbox"/> Crixivan | l <input type="checkbox"/> Fortovase | m <input type="checkbox"/> invitase |
| n <input type="checkbox"/> Kaletra | o <input type="checkbox"/> Norvir | p <input type="checkbox"/> Reyataz | q <input type="checkbox"/> Telzir | r <input type="checkbox"/> Viracept | s <input type="checkbox"/> Aptivus |
| t <input type="checkbox"/> Fuzéon | z <input type="checkbox"/> autre..... | | | | |

- Protocole : oui non Si oui, lequel ?

◆ Prophylaxies

- 1 Bactrim 2 Aérosol de Pentacarinat 3 Azadose
4 Zithromax 5 Wellvone 9 autre:

◆ Origine ethnique

- 1 Caucasien 2 Afrique sub-saharienne 3 Antilles, Caraïbes 4 Autres

◆ Activité professionnelle

Au moment de la découverte de la sérologie, le patient exerce-t-il une activité professionnelle ?

- 1 oui
2 non : 3 chômage 4 retraite 5 autre
6 ne sait pas

◆ Mode de découverte de la séropositivité

- 1 Médecin traitant 2 dépistage CDAG 3 autres cas

◆ Prise en charge

Depuis l'annonce de sa séropositivité, le patient a-t-il eu recours à

- psychologue ou psychiatre 1 oui 2 non 3 ne sait pas
- assistante sociale 1 oui 2 non 3 ne sait pas

◆ Sérologie hépatite B

	Ag HBs	Ac anti HBs	Ac anti HBc	Ag HBe	Ac anti HBe	PCR VHB
Positif	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Négatif	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Non fait	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si AgHBs ⊕ : co-infection VHD (virus delta) ? oui non

Patient traité : oui non Si oui, par :

◆ Sérologie hépatite C

- Sérologie VHC Positif Négatif Non fait
Si sérologie VHC positive : Charge virale VHC positive ? Oui Non
Si Charge virale VHC positive Génotype : Score Métavir : A... F.... Non fait
Le patient a-t-il été traité? : Oui Non

Si le patient a été traité: Succès? Echec? Rechute?

**ANNEXE 2 : Questionnaire de suivi des patients ayant
découvert leur séropositivité entre le 1^{er} janvier 2000 et le
31 décembre 2006**

Fiche numéro :
Date de découverte :

Année de déclaration :
Ville :

RAPPEL DE L'IDENTITE DU PATIENT

NOM / ___ / ___ / ___ / ___ / Prénom / ___ / ___ / Sexe : H F
Date naissance / ___ / ___ / ___ / ___ /
Mode de contamination :

Au moment du diagnostic :

Origine du patient :
Profession :
Situation familiale :

LORS DE LA DECOUVERTE DE LA SEROPOSITIVITE :

Catégorie CDC93 : Primo-infection ?
CD4 : Charge virale :

HEPATITE B : compléter les données manquantes :

AgHBs : positive négative

En cas d'AgHBs positif :
La charge virale VHB est positive négative inconnue
La recherche d'AgHBe est positive négative inconnue
Le patient est co-infecté par le virus delta : Oui Non
En cas d'AgHBs positif : le patient a-t-il été traité ? Oui Non ;
Traité par Echec Succès

HEPATITE C : compléter les données manquantes :

Sérologie VHC au moment du diagnostic : positive négative

Si sérologie VHC positive : Charge virale :
Si charge virale VHC positive Génotype : 1 2 3 4 5 6
Score Métavir : A.... F
Si le patient a été traité : succès ? échec ? rechute ?

Au 1/01/2007 :

Le patient est-il toujours suivi dans votre centre : OUI NON
SI NON :
Patient DCD le / ___ / ___ / ___ /
Parti pour un autre centre le / ___ / ___ / ___ /
Perdu de vue depuis le / ___ / ___ / ___ /

◆ **Cas de figure n°1 : Patient ayant bénéficié d'une première mise sous traitement antirétroviral entre la date de découverte de sa séropositivité et le 01/01/2007**

TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL :

Date de première mise sous traitement :

Nature du premier traitement :

1/ Tableau à compléter par toute donnée disponible jusqu'au 01/01/2007, quel qu'ait été le devenir du traitement

	à la mise sous Traitement	2 à 4 mois	après la mise sous ce 1 ^{er} traitement				
			12 mois	24 mois	36 mois	48 mois	60 mois
CD4/mm3							
Charge virale cp/ml							

2/ Globalement vous diriez que l'observance du patient durant son premier traitement antirétroviral est ou a été :
 EXCELLENTE ? BONNE ? INSUFFISANTE ? NULLE ?

3/ Le premier traitement antirétroviral était-il toujours poursuivi le 01/01/2007 : OUI NON

SI NON : Date du 1^{er} changement (ou arrêt) du traitement antirétroviral : / / / / /

A cette date : CD4/mm3 :

Charge virale (cp/ml) :

Nature du traitement de seconde ligne :

MOTIF de ce changement (ou arrêt) de traitement (plusieurs réponses possibles ; entourer la ou les réponses) :

- Échappement virologique ? Échec immunologique ?
- Volonté d'épargner les inhibiteurs de protéases ?
- Intolérance : métabolique ? lipodystrophie ? Cutanée ?
- Digestive ? Hématologique ? Autre ?
- Simplification schéma thérapeutique. : Moins de comprimés ? Moins de prises ?
- Choix délibéré et unilatéral du patient ?
- AUTRES RAISONS : préciser :

◆ **Cas de figure n°2 : Patient n'ayant jamais bénéficié d'une mise sous traitement antirétroviral entre la date de découverte de sa séropositivité et le 01/01/2007**

Tableau à compléter pour toute donnée disponible jusqu'au 01/01/2007

	12 mois	24 mois	36 mois	48 mois	60 mois
	Entre M6- et M18	Entre M18- et M30	Entre M30- et M42	Entre M42- et M54	Entre M54- et M66
	après la découverte de la séropositivité				
CD4/mm3					
Charge virale cp/ml					

VU

NANCY, le 8 novembre 2008

Le Président de Thèse

Professeur Ch. RABAUD

NANCY, le 12 novembre 2008

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation

Mme le Professeur M.C. BÉNÉ

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, 17 novembre 2008

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RESUME DE LA THESE

Le décret fixant la déclaration obligatoire des cas d'infection par le VIH a commencé à être appliqué en 2003. Mais seulement 65% des cas sont réellement notifiés et avec retard. L'épidémie étant en constante et rapide évolution, il est indispensable de disposer d'étude ou d'outils plus réactifs permettant d'identifier rapidement ces évolutions, pour ajuster les politiques de prévention.

Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective déclarative, faisant appel à un questionnaire standardisé complété par tout centre hospitalier du Nord et de l'Est de la France volontaire prenant en charge des patients VIH+. L'objectif était d'étudier l'évolution épidémiologique des nouvelles séropositivités diagnostiquées entre le 01/01/2000 et le 31/12/2007 dans le Nord et l'Est de la France, la comparer aux données nationales et identifier les spécificités locales

Au total, 3030 questionnaires ont été exploités. Les principales tendances sur ces 8 ans sont comparables à celles observées au niveau national : diminution globale du nombre de cas, du nombre de femmes et de personnes d'origine étrangère, des patients découverts avec un retard au diagnostic, augmentation du nombre de primo-infections et instauration d'un traitement antirétroviral pour des taux de CD4 plus élevés.

Cependant, des spécificités locales apparaissent, comme une proportion plus importante de patients contaminés par voie homo/bisexuelle et qui ne cesse de progresser, une proportion de patients co-infectés par les virus des hépatites moins importante qu'au niveau national. Les prises en charge thérapeutiques respectent les recommandations des experts, avec cependant un « effet centre » marqué concernant les habitudes de prescription.

Une telle étude épidémiologique locale, même si elle confirme les principales tendances observées au niveau national, permet de les affiner, et de proposer des mesures de prévention plus spécifiquement adaptées aux réalités locales.

TITRE EN ANGLAIS

Study of new diagnoses of HIV infection between 2000 and 2007 in the North and the North-East of France

THESE: MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2008

MOTS CLES : Infection à VIH, SIDA, épidémiologie, déclaration obligatoire

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

9 avenue de la Forêt de Haye

54505 Vandœuvre-les-Nancy Cedex