



HAL
open science

Analyse des déterminants de la prescription d'antirétroviraux au sein de différents Centres Hospitaliers du Nord et de l'Est de la France

Bénédicte Delaveau

► **To cite this version:**

Bénédicte Delaveau. Analyse des déterminants de la prescription d'antirétroviraux au sein de différents Centres Hospitaliers du Nord et de l'Est de la France. Sciences pharmaceutiques. 2010. hal-01738804

HAL Id: hal-01738804

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738804v1>

Submitted on 20 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>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY 1

2010

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

**ANALYSE DES DETERMINANTS DE LA
PRESCRIPTION D'ANTIRETROVIRAUX AU SEIN
DE DIFFERENTS CENTRES HOSPITALIERS DU
NORD ET DE L'EST DE LA FRANCE.**

Présentée et soutenue publiquement

Le mercredi 8 septembre 2010

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **DELAVEAU Bénédicte**

Née le 16 juin 1985 à Essey-les-Nancy (54)

Membres du Jury

Président : **Madame le Professeur Chantal FINANCE**, Faculté de Pharmacie de Nancy.

Juges : **Madame le Docteur Lorraine LETRANCHANT**, Service des Maladies Infectieuses, CHU de Nancy.
Monsieur le Professeur Christian RABAUD, Service des Maladies Infectieuses, CHU de Nancy.
Madame Béatrice DEMORE, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy.

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2009-2010

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Mobilité ERASMUS et Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine : Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie : Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du Collège d'Enseignement : Jean-Michel SIMON
Pharmaceutique Hospitalier

DOYEN HONORAIRE

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Marie-Madeleine GALTEAU

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES
HONORAIRES**

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

FACULTE DE PHARMACIE

PRESENTATION

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNERPharmacie clinique
Alain BAGREL.....Biochimie
Jean-Claude BLOCKSanté publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSONPharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE.....Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL..... Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Christophe GANTZERMicrobiologie environnementale
Max HENRYBotanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU.....Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE.....Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD.....Pharmacologie cardiovasculaire
Dominique LAURAIN-MATTAR.....Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLERBiochimie
Pierre LEROYChimie physique générale
Philippe MAINCENTPharmacie galénique
Alain MARSURAChimie thérapeutique
Patrick MENUPhysiologie
Jean-Louis MERLIN.....Biologie cellulaire oncologique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINSChimie thérapeutique
Bertrand RIHNBiochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON.....Economie de la santé, législation pharmaceutique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANASParasitologie
Marianne BEAUDBiologie cellulaire
Emmanuelle BENOITCommunication et santé
Isabelle BERTRAND.....Microbiologie environnementale
Michel BOISBRUNChimie thérapeutique
François BONNEAUXChimie thérapeutique
Ariane BOUDIER.....Chimie Physique
Cédric BOURA.....Physiologie
Jean-Claude CHEVINChimie générale et minérale
Igor CLAROTChimie analytique
Joël COULON.....Biochimie
Sébastien DADE.....Bio-informatique
Dominique DECOLINChimie analytique
Béatrice DEMORE.....Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAUBiophysique, audioprothèse, acoustique

Florence DUMARCAY.....Chimie thérapeutique
 François DUPUIS.....Pharmacologie
 Raphaël DUVALMicrobiologie clinique
 Béatrice FAIVREHématologie - Génie Biologique
 Adel FAIZ.....Biophysique-acoustique
 Luc FERRARIToxicologie
 Stéphane GIBAUDPharmacie clinique
 Thierry HUMBERTChimie organique
 Frédéric JORANDSanté et environnement

FACULTEDEPHARMACIE

PRESENTATION

Olivier JOUBERT.....Toxicologie, sécurité sanitaire
 Francine KEDZIEREWICZPharmacie galénique
 Alexandrine LAMBERTInformatique, Biostatistiques
 Faten MERHI-SOUSSI.....Hématologie biologique
 Christophe MERLINMicrobiologie environnementale et
 moléculaire
 Blandine MOREAUPharmacognosie
 Maxime MOURER.....Pharmacochimie supramoléculaire
 Francine PAULUSInformatique
 Christine PERDICAKISChimie organique
 Caroline PERRIN-SARRADOPharmacologie
 Virginie PICHONBiophysique
 Anne SAPIN.....Pharmacie galénique
 Marie-Paule SAUDERMycologie, Botanique
 Nathalie THILLYSanté publique
 Gabriel TROCKLEPharmacologie
 Marie-Noëlle VAULTIER.....Biodiversité végétale et fongique
 Mohamed ZAIYOUBiochimie et Biologie moléculaire
 Colette ZINUTTIPharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSERSémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUDAnglais

**Bibliothèque Universitaire Santé - Lionnois
 (Pharmacie - Odontologie)**

Anne-Pascale PARRET.....Directeur

A Madame le Professeur Chantal FINANCE,

Professeur de Virologie et d'Immunologie de la Faculté de Pharmacie de Nancy,
Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider ce jury,
Vous nous avez transmis un enseignement de qualité au cours de ces dernières années,
Votre investissement auprès des étudiants a toujours su être apprécié,
Veuillez accepter mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Lorraine LETRANCHANT,

Vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse,

Je vous remercie de la confiance que vous m'avez témoignée en partageant votre expérience et en me consacrant beaucoup de temps à de multiples lectures,

Ces derniers mois, j'ai pu apprécier votre enthousiasme et votre investissement,

Au travers de ce travail soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Christian RABAUD,

Vous m'avez fait l'honneur de m'accompagner dans mon travail,

Je vous remercie de la confiance que vous m'avez témoignée en me confiant cette étude,

Au cours de ce travail, j'ai su apprécier votre compétence, votre disponibilité et votre pédagogie,

Veillez accepter mes remerciements les plus sincères.

A Madame Béatrice DEMORE,

Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie,

Vous me faites l'honneur de vous compter parmi les membres de jury,

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez toujours su porter à mes travaux,

Soyez assurée de toute ma sympathie.

A mes parents et ma sœur,

Pour m'avoir donné les moyens de devenir Pharmacien,
Votre soutien et vos encouragements m'ont été précieux durant toutes ces années,
Soyez assurés aujourd'hui de ma reconnaissance.

A Nicolas,

Pour tout le réconfort et la patience dont tu m'as fait preuve,
Pour ces moments de bonheur et de complicité au quotidien,
Je suis fier de partager cet instant avec toi,
Et j'espère profiter davantage des joies qui s'offriront à nous.

A Emilie, Laura, Jillian, Lucas, Aude, Marion, Vincent,

Pour toute l'amitié que vous me témoignez depuis de longues années,
Et votre soutien dans les moments difficiles,
Vous avez partagé mes moments de bonheur et de joie,
Mais aussi de doutes et d'angoisse,
Soyez assurés de ma reconnaissance.

A Claire, Florence, Jeanne, Laure, Marjorie, Marie,

Pour cette amitié sincère et bénéfique,
Et votre agréable présence à mes côtés,
Je vous remercie pour les encouragements et l'enthousiasme que vous me témoignez
quotidiennement.

A Estelle, Hélène, Géraldine, Mailys, Anne-Claire, Maxime, Carole, Amandine,

Pour tous ces moments inoubliables passés ensemble sur les bancs de la faculté,
Que cette amitié perdure durant de longues années,
Je suis fier de devenir aujourd'hui un de vos confrères.

A Jeanne, Marjorie, Mailys, Bertrand, Pauline et Pedro,

Pour ces souvenirs Erasmus à Grenade qui a ont su construire cette amitié profonde et durable.

A Steph et Sara,

Pour ces souvenirs à l'Arabesque.

Aux praticiens exerçant au sein des COREVIH Alsace, Bourgogne, Lorraine-Champagne-Ardenne, Franche-Comté et Picardie,

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon étude,
Soyez assurés de ma plus sincère reconnaissance.

A tous ceux dont le nom n'apparaît pas dans ces pages, et qui m'ont aidé d'une manière ou d'une autre.

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

De exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations.....	20
Introduction	21
1. Les déterminants de la prescription d'antirétroviraux	23
1.1. Posologies et modalités de prise des ARV.....	24
1.2. Observance prévisible du patient.....	26
1.2.1. Définition.....	26
1.2.2. Intérêt d'une bonne observance.....	26
1.2.3. Les risques d'une mauvaise observance.....	26
1.2.4. Les méthodes d'évaluation de l'observance.....	26
1.2.4.1. Les méthodes subjectives.....	26
1.2.4.2. Les méthodes objectives.....	27
1.2.4.3. Les marqueurs biologiques.....	27
1.2.5. Les causes d'une non-observance.....	28
1.2.6. Les différents intervenants d'une bonne observance.....	29
1.3. Rythme de vie du patient.....	30
1.4. Antécédents et pathologies associées.....	30
1.5. Principaux effets indésirables des ARV.....	32
1.5.1. Toxicité mitochondriale.....	32
1.5.2. Complications hépatiques.....	33
1.5.3. Complications neurologiques.....	33
1.5.4. Myopathies.....	33
1.5.5. Complications rénales/tubulopathies.....	34
1.5.6. Lithiase urinaire.....	34
1.5.7. Cytopénies.....	34
1.5.8. Anomalies de la répartition des graisses.....	34
1.5.9. Syndrome métabolique.....	35
1.5.10. Anomalies osseuses.....	36
1.5.11. Réactions cutanées.....	36
1.5.12. Vieillesse prématuré.....	37
1.6. Les interactions pharmacodynamiques.....	39
1.7. Les interactions pharmacocinétiques.....	40
1.7.1. Les différentes phases.....	40
1.7.1.1. L'absorption.....	40
1.7.1.2. La distribution.....	40
1.7.1.3. La métabolisation.....	41
1.7.1.4. L'élimination.....	42
1.7.2. Principales interactions entre ARV.....	43
1.7.2.1. Interactions entre INTI.....	43
1.7.2.2. Interactions entre TENOFOVIR et IP.....	43
1.7.2.3. Interactions entre IP.....	43
1.7.2.4. Interactions entre INNTI et IP.....	43
1.7.2.5. Interactions entre inhibiteur d'intégrase et IP.....	44
1.7.3. Interactions entre ARV et autres médicaments.....	44

<u>1.8.Résistance aux antirétroviraux</u>	45
1.8.1.Généralités.....	45
1.8.2.Mécanismes de résistance.....	46
1.8.2.1.Résistance aux INNTI.....	46
1.8.2.2.Résistance aux IP.....	47
1.8.2.3.Résistance aux analogues nucléosidiques et nucléotidiques.....	47
1.8.2.4.Résistance aux inhibiteurs d'intégrase.....	48
1.8.2.5.Résistance aux inhibiteurs d'entrée.....	49
1.8.3.Tests de résistance.....	49
1.8.3.1.Tests génotypiques.....	49
1.8.3.2.Tests phénotypiques.....	49
<u>1.9.Recommandations YENI</u>	50
1.9.1.Initiation d'un traitement ARV.....	50
1.9.1.1.Objectifs.....	50
1.9.1.2.Quand débiter?.....	50
1.9.1.3.Éléments à prendre en compte lors de l'instauration d'un traitement.....	51
1.9.1.4.Comment orienter le traitement ARV?.....	52
1.9.2.Prise en charge pendant la grossesse.....	53
1.9.2.1.Concernant le choix de l'INTI.....	53
1.9.2.2.Concernant le choix de l'IP.....	53
1.9.2.3.Quand débiter le traitement?.....	54
1.9.2.4.Tolérance des ARV pendant la grossesse.....	54
1.9.2.5.Principales situations.....	55
1.9.2.6.Résistance des ARV pendant la grossesse.....	55
<u>1.10.Avis de la COREVIH</u>	56
1.10.1.Définition.....	56
1.10.2.Les acteurs.....	56
1.10.3.Les missions.....	57
1.10.4.Rapport d'activité annuel.....	57
<u>1.11.Données de la littérature</u>	58
<u>2. Matériels et méthode</u>	59
<u>2.1.Population</u>	60
<u>2.2.Principe</u>	60
<u>2.3.Questionnaires</u>	61
2.3.1.Patient naïf.....	61
2.3.2.Femme enceinte.....	62
<u>2.4.Résultats</u>	63
2.4.1.Relatifs à la sélection des critères.....	63
2.4.2.Relatifs aux autres questions.....	64
<u>3.Résultats de l'Étude</u>	65
<u>3.1.Patient naïf</u>	66
3.1.1.Analyse des critères toutes COREVIH confondues.....	66
3.1.1.1.Niveau de pertinence des critères.....	66
3.1.1.2.Hiérarchie des critères.....	67
3.1.2.Analyse des critères par COREVIH.....	68
3.1.2.1.Niveau de pertinence des critères.....	68
3.1.2.2.Hiérarchie des critères.....	72

3.1.3.Réalisation d'un test génotypique systématique.....	74
3.1.4.Réalisation de dosages d'INNTI et IP.....	74
3.1.5.Recours aux associations de molécules.....	75
3.1.6.Prescriptions de 3INTI.....	75
3.1.7.Recours à l'immunothérapie.....	77
3.1.8.Impact de la visite médicale.....	77
3.2.Femme enceinte.....	78
3.2.1.Analyse des critères toutes COREVIH confondues.....	78
3.2.1.1.Niveau de pertinence des critères.....	78
3.2.1.2.Hiérarchie des critères.....	79
3.2.2.Analyse des critères par COREVIH.....	80
3.2.2.1.Niveau de pertinence des critères.....	80
3.2.2.2.Hiérarchie des critères.....	83
3.2.3.Femme enceinte dont la grossesse a été découverte sous traitement ARV.....	85
3.2.4.Femme enceinte non traitée au moment de la grossesse.....	86
3.2.4.1.Cas d'un déficit immunitaire peu sévère.....	86
3.2.4.1.1.Recours systématique à la ZIDOVUDINE au 3ème trimestre.....	86
3.2.4.1.2.Prescriptions de première ligne.....	86
3.2.4.2.Cas d'un déficit immunitaire sévère.....	87
3.2.4.2.1.Recours systématique à la ZIDOVUDINE au 3ème trimestre.....	87
3.2.4.2.2.Prescriptions de première ligne.....	88
4.Nature des traitements entre 2000 et 2009.....	89
4.1.Chez le patient naïf.....	90
4.1.1.Nature des traitements de première ligne en fonction de la COREVIH en 2009.....	90
4.1.2.Évolution des combinaisons d'ARV entre 2000 et 2009.....	92
4.1.2.1.COREVIH Alsace.....	92
4.1.2.2.COREVIH Bourgogne.....	93
4.1.2.3.COREVIH Franche-Comté.....	93
4.1.2.4.COREVIH LCA.....	94
4.1.2.5.COREVIH Picardie.....	94
4.1.3.Nature des prescriptions par COREVIH entre 2000 et 2009.....	95
4.2.Chez la femme enceinte.....	95
4.2.1.COREVIH Alsace.....	96
4.2.2.COREVIH Bourgogne.....	96
4.2.3.COREVIH Franche-Comté.....	97
4.2.4.COREVIH LCA.....	97
4.2.5.COREVIH Picardie.....	98
5.Discussions.....	99
5.1.Patient naïf.....	100
5.1.1.Analyse des critères toutes COREVIH confondues.....	100
5.1.2.Analyse des critères par COREVIH.....	100
5.1.2.1.COREVIH Alsace.....	100
5.1.2.2.COREVIH Bourgogne.....	102
5.1.2.3.COREVIH Franche-Comté.....	103
5.1.2.4.COREVIH LCA.....	104
5.1.2.5.COREVIH Picardie.....	105
5.1.3.Réalisation d'un test génotypique systématique.....	107

5.1.4. Recours aux associations de molécules.....	108
5.1.5. Recours à une trithérapie de 3 INTI.....	108
5.1.6. Recours à l'immunothérapie.....	109
5.1.7. Impact de la visite médicale.....	109
5.1.8. Réalisation de dosages d'INNTI et IP.....	110
5.2. Chez la femme enceinte.....	111
5.2.1. Analyse des critères toutes les COREVIH confondues.....	111
5.2.2. Analyse des critères par COREVIH.....	112
5.2.3. Femme enceinte dont la grossesse a été découverte sous traitement ARV.....	113
5.2.4. Femme non traitée au moment de la découverte de la grossesse.....	114
5.2.4.1. Cas d'un déficit immunitaire peu sévère.....	114
5.2.4.1.1. Recours systématique à l'AZT au 3 ^e trimestre.....	114
5.2.4.1.2. Traitement de première ligne.....	114
5.2.4.2. Cas d'un déficit immunitaire sévère.....	116
5.2.4.2.1. Recours systématique à l'AZT au 3 ^e trimestre.....	116
5.2.4.2.2. Traitement de première ligne.....	116
5.3. Limites de l'étude.....	117
5.3.1. Participants.....	117
5.3.2. Période.....	117
5.3.3. Méthode.....	117
5.3.4. Interprétation des résultats.....	118
5.3.5. Retard au diagnostic.....	118
5.3.6. Évolution des recommandations.....	118
6. Conclusion.....	119
7. Références.....	121
8. Annexes.....	129

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARV : Antirétroviraux

ARH : Agence Régionale de l'Hospitalisation

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

CV : Charge Virale

FC : Franche-Comté

HDL : High Density Lipoprotein

INTI : Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

INNTI : Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

IP : Inhibiteur de protéase

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

LCA : Lorraine-Champagne-Ardenne

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

NUC : Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

SA : Semaine d'Aménorrhée

TG : Triglycérides

TME : Transmission Materno-Foetale

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine Acquise

/r : boosté par le RITONAVIR

INTRODUCTION

L'épidémie de SIDA fait sans conteste partie des priorités sanitaires du XXI^e siècle. L'apparition du premier antirétroviral s'est faite en 1987 avec la ZIDOVUDINE. L'arrivée des IP, en 1996, a révolutionné la prise en charge et le pronostic des patients. Depuis d'autres moyens ont permis de développer la lutte contre le VIH, avec l'apparition d'autres classes thérapeutiques telles que les inhibiteurs de fusion, les inhibiteurs d'intégrase. Actuellement nous disposons de traitements appartenant à 6 classes d'antirétroviraux.

De part sa chronicité, ses complications, ses contraintes et les enjeux socio-économiques qu'elle engage, il est primordial de bien orienter la prise en charge. Au vu de l'arsenal thérapeutique et de l'ensemble des données épidémiologiques dont nous disposons actuellement, le choix du traitement antirétroviral de première ligne reste multifactoriel.

Des recommandations à l'initiative des Pr DORMONT puis DELFRAISSY puis YENI, et validées au niveau national ont évolué au cours des dernières années. Elles constituent de nos jours un outil fondamental dans la prise en charge.

Depuis 2000, les COREVIH étudient les caractéristiques épidémiologiques et les modalités de prise en charge des nouveaux patients séropositifs VIH découverts chaque année. Il s'avère que les traitements ARV prescrits en première ligne à ces patients varient de façon significative d'un centre à l'autre, à taux de CD4 et CV similaires, bien que dans les faits, tout le monde soit censé s'appuyer sur un seul et même référentiel : le rapport YENI.

Les travaux du Dr Sandrine HENARD relatifs à ***l'Etude des Infections à VIH nouvellement découvertes entre 2000 et 2007 dans le Nord et l'Est de France*** complété des rapports sur les ***Nouvelles séropositivités 2008 et 2009*** analysent le profil de ces nouveaux patients, les évolutions quant aux traitements de première intention et ont permis de mettre en évidence des disparités géographiques au sein des COREVIH du Nord et de l'Est de la France quant au choix de ces traitements (types de drogues utilisées).

Il a été proposé de chercher à explorer l'origine de ces différences, d'où cette étude sur *«L'analyse des déterminants de la prescription d'ARV au sein de différents Centres Hospitaliers du Nord et de l'Est de la France»*.

1. Les déterminants de la prescription d'antirétroviraux

1.1. Posologies et modalités de prise des antirétroviraux:

Traitement	Classe	Posologie	Commentaires	AMM Française
APTIVUS® (+NOR VIR®) (Tipranavir/r)	IP	2 capsules 2 fois/jour aux repas	Conservation au réfrigérateur jusqu'à ouverture puis 2 mois à température ambiante	25/10/2005
ATRIPLA® (Efavirenz/Emtricitabine/Ténofovir)	INNTI/INTI/INTI	1 comprimé 1 fois/jour au repas		13/12/2007
CESENTRI® (Maraviroc) (MVC)	Inhibiteur d'entrée	1 comprimé 2 fois/jour*		18/09/2007
COMBIVIR® (Lamivudine/Zidovudine)	INTI	1 comprimé 2 fois/jour		18/03/1998
CRIVAN® (Indinavir)	IP	2 gélules 3 fois/jour à jeun	Hydratation indispensable Conservation des gélules dans le récipient	04/10/1996
EMTRIVA® (Emtricitabine)	INTI	1 gélule 1 fois/jour		24/10/2003
EPIVIR® (Lamivudine) (3TC)	INTI	1 comprimé 1 à 2 fois/jour		08/08/1996
FUZEON® (Enfuvirtide) (T20)	Inhibiteur de fusion	1 injection SC 2 fois/jour	Ne jamais secouer ou renverser le flacon pour mélanger	27/05/2003
INTELENCE® (Etravirine) (TMC 125)	INNTI	2 comprimés 2 fois/jour, après le repas	Comprimés biodispersibles	28/08/2008
INVIRASE®(+NORVIR®) (Saquinavir/r)	IP	2 comprimés 2 fois/jour aux repas (+ 2 capsules 2 fois/jour de ritonavir)		20/08/1998
ISENTRESS® (Raltegravir) (MK 0518)	Inhibiteur d'intégrase	1 comprimé 2 fois/jour		20/12/2007
KALETRA® (Ritonavir/Lopinavir)	IP	2 comprimés 2 fois/jour aux repas		20/03/2001
KIVEXA® (Abacavir/Lamivudine)	INTI	1 comprimé 1 fois/jour		17/12/04

NORVIR® (Ritonavir)	IP	1 à 2 gélules 2 fois/jour (en booster)	N'est plus utilisé seul mais souvent associé aux IP comme booster Conservation au réfrigérateur jusqu'à dispensation puis 30 jours à moins de 25°C	29/11/1999
PREZISTA® (+NORVIR®) (Darunavir/r) (TMC 114)	IP	1 comprimé 2 fois/jour ou 2 comprimés 1 fois/jour aux repas		12/02/2007
RETROVIR® (Zidovudine) (AZT)	INTI	1 comprimé 2 fois/jour	Pas de contrainte alimentaire	13/03/1987
REYATAZ® (+NORVIR®) (Atazanavir/r) ATZ	IP	1 gélule 1 fois/jour au repas	Conservation à moins de 25°C	17/04/2008
SUSTIVA® (Efavirenz) EFV	INNTI	1 comprimé 1 fois/jour le soir au coucher		28/05/1999
TELZIR® (+NORVIR®) (Fosamprénavir/r) APV	IP	1 comprimé 2 fois/jour	Conservation à moins de 30°C	12/07/2004
TRIZIVIR® (Abacavir/Lamivudine/Zidovudine)	INTI	1 comprimé 2 fois/jour	Conservation à température ambiante	28/12/2008
TRUVADA® (Ténofovir/Emtricitabine)	Inhibiteur nucléotidique /INTI	1 comprimé 1 fois/jour aux repas		21/02/2005
VIDEX® (Didanosine) ddI	INTI	1 gélule 1 fois/jour à jeun	Prise impérativement à jeun (30min avant le repas ou 2 heures après et à distance des autres médicaments)	05/05/1992
VIRACEPT® (Nelfinavir)	IP	3 comprimés 3 fois/jour aux repas	Conserver à température ambiante	05/03/2001
VIRAMUNE® (Névirapine)	INNTI	1 comprimé 1 fois/jour pendant 14 jours puis 1 comprimé 2 fois/jour	Initiation de traitement progressive	05/02/1998
VIREAD® (Ténofovir) TDF	Inhibiteur nucléotidique	1 comprimé 1 fois/jour aux repas		05/02/2002
ZIAGEN® (Abacavir) ABC	INTI	1 comprimé 2 fois/jour		08/07/1999

Tableau 1 : posologies et modalités de prise des antirétroviraux.

* posologies adaptables si prise concomitante d'inducteurs/inhibiteurs enzymatiques.

Les dates d'AMM sont celles de la première forme galénique utilisée.

Actuellement les IP sont généralement associés au RITONAVIR comme booster (IP/r), à la posologie de 1 à 2 gélules 2 fois par jour. Les posologies indiquées sont celles de l'IP seul.

1.2.Observance du traitement ARV:

1.2.1. Définition:

L'observance thérapeutique désigne les **capacités d'une personne à prendre son traitement selon une prescription donnée.**

1.2.2. Intérêt d'une bonne observance:

Un niveau d'observance très élevé conditionne le **succès thérapeutique**, notamment en traitement de première ligne.

Il est associé au **succès virologique** et **immunoclinique** des multithérapies.

1.2.3. Les risques d'une mauvaise observance:

Les risques d'une mauvaise observance sont:

- une **mauvaise réponse immunovirologique**
- un **échec virologique et immunoclinique**
- **l'émergence de souches résistantes** pouvant compromettre l'efficacité des traitements de seconde ligne.

1.2.4. Les méthodes d'évaluation de l'observance:

1.2.4.1 Les méthodes subjectives:

- Évaluation par le prescripteur

Cette méthode est rarement utilisée car peu fiable.

- Évaluation par le patient

Cette méthode est la plus simple et la plus utilisée.

1.2.4.2. Les méthodes objectives:

➤ Compte des comprimés

Cette méthode est difficile à mettre en place puisqu'elle impose une source d'approvisionnement fixe de médicaments.

➤ Piluliers électroniques avec dispositif de comptage incorporé

1.2.4.3. Les marqueurs biologiques:

➤ la charge virale:

Elle n'est le marqueur d'observance qu'à l'échelle d'une population : il faudra tenir compte de la **variabilité inter-individuelle** face à l'observance et de la **variabilité intra-individuelle** (résistance et anomalies de métabolisation).

Par exemple une charge virale élevée peut avoir pour origines un défaut d'observance (prises non fixes, conditions de prises non respectées) ou l'émergence de souches résistantes.

Pour pallier à ces soucis d'observance et pour apprécier correctement cette mesure de charge virale, on réalisera au cours du traitement des dosages d'ARV. Un sous-dosage pourra donc être révélateur d'un manque d'observance ou tout simplement d'une anomalie de métabolisation par le patient.

➤ dosages pharmacologiques:

La méthode la plus simple à réaliser et la plus facile à interpréter est la mesure de la concentration résiduelle (Cmin), où le prélèvement est effectué le matin juste avant la prise. L'interprétation sera fonction de la demie-vie du médicament et de l'heure de la dernière prise. En cas de suspicion de mauvaise observance ou lors de difficulté de diagnostic, on peut réaliser la mesure du pic.

1.2.5. Les causes d'une non-observance:

Elles sont multiples et impliquent des facteurs de diverses natures :

➤ facteurs socio-démographiques:

- situation précaire
- statut socio-économique
- troubles de la mémoire liés à l'âge
- degré d'instruction

➤ facteurs liés au traitement:

- apparition d'effets indésirables
- contraintes de prise et/ou conservation du traitement
- contraintes liées à l'alimentation
- difficulté d'organiser sa vie autour des traitements
- soucis de discrétion face à l'entourage familial et professionnel

➤ facteurs psychologiques:

- non-soutien des proches
- dépression
- isolement social

➤ croyances, religions:

- pratique d'une religion particulière
- manque de croyance sur l'efficacité du traitement
- perception de l'état de santé : «je me sens bien je ne suis donc pas malade»
- idées arrêtées: «sida = décès»

➤ conduites addictives:

- forte consommation d'alcool
- toxicomanie active
- tabagisme actif

➤ relation patient-médecin:

- confiance et confidentialité
- qualité de l'accueil
- conditions d'annonce de la séropositivité
- qualité de la prise en charge globale

Il est primordial pour le prescripteur d'identifier la cause d'une non observance; cela permettra de mieux orienter la prise en charge au point de vue médicamenteux et au point de vue prise en charge multidisciplinaire ou sociale.

1.2.6. Les différents intervenants d'une bonne observance:

L'observance est basée sur une **collaboration multidisciplinaire** autour de médecins, équipe soignante, pharmaciens, assistants sociaux, psychologues, nutritionnistes, médiateurs.

Chacun intervient à son niveau pour:

1. **favoriser l'adhésion du patient au traitement et son acceptation.** Ceci passe par la connaissance des risques liés à une mauvaise prise et l'intérêt d'être rigoureux sur la prise de son traitement.
2. **le soumettre à une éducation thérapeutique.** Elle vise les patients souffrant de maladies chroniques à acquérir et maintenir les compétences et la motivation nécessaires pour la gestion de leur maladie, de leur traitement, et plus généralement de leur santé (*Rapport YENI 2008*).
3. **mettre à sa disposition les moyens et connaissances nécessaires** à une bonne prise en charge.
4. **le soutenir et l'aider dans son quotidien.** Les associations jouent un rôle primordial. Elles aident le patient à se réorganiser autour de son traitement et évitent leur isolement.
5. **instaurer un climat de confiance et confidentialité.**

La prise en charge d'un patient VIH passe par l'identification et la prise en charge des facteurs de non-observance.

1.3. Rythme de vie:

Le traitement sera discuté et orienté en fonction des contraintes horaires et spatiales du patient.

On prendra soin de s'assurer que les modalités de prises du traitement (à jeun, au repas), les modalités de conservation (température ambiante, réfrigérateur), la posologie, l'approvisionnement (proximité et horaires d'une pharmacie), la probabilité d'apparition d'effets indésirables **n'interfèrent pas avec la vie personnelle et professionnelle du patient.**

1.4. Antécédents et pathologies associées :

Les précautions à prendre lors de l'utilisation de certains ARV sont directement liées aux contre-indications, ou aux risques d'apparition d'effets indésirables.

- Par principe de précaution, les IP sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique sévère.
- Par principe de précaution, les doses de INTI sont à adapter en cas d'insuffisance rénale.
- Il faudra être vigilant lors de l'instauration d'un traitement ARV chez un patient naïf souffrant d'une autre pathologie soumise à un traitement médicamenteux.
- On prendra par exemple le cas d'une co-infection à VHB, on favorisera en première intention des traitements à base d'EMTRICITABINE et/ou LAMIVUDINE ou encore de TENOFOVIR.
- Pour les patients sous traitement antituberculeux tels que RIFADINE, il faudra prendre soin de modifier ce traitement au profit de RIFAMYCINE si on veut instaurer une trithérapie autour d'un IP.
- Dans le cas d'une prise de charge de lymphomes, il faudra être vigilant sur l'incompatibilité possible entre antinéoplasiques et ARV; la durée d'aplasie pouvant être rallongée.

Ci-dessous sont mentionnées les principales situations à prendre en compte:

Molécule	Type de réaction	Niveau de précaution
ZIAGEN® (Abacavir)	• Hypersensibilité	• CI chez les patients porteurs de l'allèle B57*01
	• Stéatose hépatique	• CI si IH hépatique sévère
EMTRIVA® (Emtricitabine)	• Indication si Co-infection à VHB	• Favoriser l'utilisation d'EMTRICITABINE
VIDEX® (Didanosine)	• Pancréatite	• Utiliser avec extrême prudence si antécédents de pancréatite ou hypertriglycémie
	• IR/IH/HTAP	• Adaptation posologique
EPIVIR® (Lamivudine)	• Indication si Co-infection VHB	• Favoriser l'utilisation de LAMIVUDINE
ZERIT® (Stavudine)	• Pancréatite/Neuropathie périphérique/lipoatrophie	• Utiliser avec une extrême prudence si antécédents de pancréatite/neuropathie périphérique/lipoatrophie
	• IR	• Adaptation posologique
RETROVIR® (Zidovudine)	• Toxicité hématologique	• Surveillance hématologique stricte • CI si anémie sévère et/ou neutrophilie sévère
VIREAD® (Ténofovir)	• Syndrome de Fanconi	• Surveiller la fonction rénale et la phosphorémie ; CI si insuffisance rénale sévère
	• Indication si co-infection à VHB	• Favoriser l'utilisation de TENOFOVIR
SUSTIVA® (Efavirenz)	• Hypersensibilité	• CI si antécédents d'hypersensibilité
	• Grossesse	• CI au 1er Trimestre
	• Dépression non contrôlée	• CI si dépression non contrôlée
VIRAMUNE® (Névirapine)	• Hépatite	• CI si IH sévère
REYATAZ® (Atazanavir)	• Hyperbilirubinémie/ictères	• Surveiller les concentrations en acides biliaires *
CRIXIVAN® (Indinavir)	• Lithiase urinaire	• Prévenir avec une hydratation suffisante et surveiller
APTIVUS® (Tiaprinavir)	• Cytolyse hépatique	• CI si IH

Tableau 2 : Précautions relatives à l'utilisation de certains antirétroviraux.

- Les hyperbilirubinémies observées avec ATAZANAVIR ne sont bien souvent qu'esthétiques. Cependant il faut prévenir le patient de ce risque d'apparition.

1.5. Principaux effets indésirables relatifs aux ARV :

1.5.1.Toxicité mitochondriale:

➤ **molécules** : les INTI sont essentiellement incriminés.

Tous les analogues nucléosidiques n'ont pas le même potentiel de toxicité mitochondriale : STAVUDINE > DIDANOSINE > ZIDOVUDINE > LAMIVUDINE.

➤ **mécanisme** :

Elle résulte de l'inhibition de l'ADN polymérase mitochondriale (au lieu de l'ADN polymérase virale) : il y a alors production d'un ADN mitochondrial insuffisant en quantité, ou d'un ADN muté.

Les conséquences se manifestent par l'anomalie de la production de certaines protéines de la chaîne respiratoire:

- moindre production d'ATP
- augmentation de la production de radicaux libres
- augmentation des signaux d'apoptose cellulaire

Les cellules dont les mitochondries sont pathologiques s'adaptent en diminuant leur activité métabolique en orientant leur métabolisme sur un mode anaérobie, puis si le phénomène perdure, en évoluant vers l'apoptose. Elles présentent de plus en plus de difficultés à utiliser l'énergie sous forme de pyruvate, ce qui induit une accumulation de lactates.

➤ **manifestations cliniques** :

On peut observer une altération majeure de l'état général, un amaigrissement important, brutal et inexplicable, une fatigabilité musculaire, une lipo-atrophie, des troubles sexuels, un vieillissement accéléré, une pancréatite, des troubles digestifs, des troubles cardiaques, des tubulopathies.

1.5.2. Complications hépatiques :

➤ **molécules :**

- Les INTI peuvent être à l'origine de diverses atteintes hépatiques telles que cytolyse ou stéatose, résultant de leur toxicité mitochondriale. Les plus incriminés sont STAVUDINE et DIDANOSINE.
- La toxicité de NEVIRAPINE et ABACAVIR est d'origine immuno-allergique et se manifeste par des réactions d'hypersensibilité.

➤ **Mécanisme :**

Les conséquences d'interactions pharmacocinétiques peuvent exprimer le caractère hépato-toxique de certaines molécules ou métabolites :

- le pancréas est un organe très dépendant du métabolisme oxydatif, et donc par conséquence très touché par la toxicité mitochondriale des INTI.
- la présence de certains allèles et la prédisposition à certains facteurs expliquent la réaction d'hypersensibilité à l'ABACAVIR ou NEVIRAPINE.

1.5.3. Complications neurologiques :

➤ **molécules :**

- DIDANOSINE et STAVUDINE sont responsables de neuropathies périphériques.
- EFAVIRENZ peut générer des troubles neuro-psychiques avec activité onirique et sensation d'ébriété.

1.5.4. Myopathies :

➤ **molécules :** essentiellement la ZIDOVUDINE.

➤ **manifestations cliniques :**

Elles sont caractérisées par une fatigabilité musculaire associée à des douleurs.

1.5.5. Complications rénales / tubulopathies :

➤ **molécules :**

- L'INDINAVIR est responsable de coliques néphrétiques.
- Le TENOFOVIR peut être à l'origine d'un syndrome de Fanconi.

➤ **manifestations cliniques :**

Les caractéristiques d'un syndrome de Fanconi sont : une clairance à la créatinine < 50mL / min, et/ou des phosphates sériques à jeun < 1,0 mg/ dL (0,32 mmol/L, protéinurie).

1.5.6. Lithiase urinaire :

➤ **molécules :** l'INDINAVIR est incriminé.

➤ **manifestations cliniques :**

Elle se manifeste par des douleurs lombaires associées ou non à une leucocyturie et/ou une hématurie.

1.5.7. Cytopénie :

➤ **molécules :**

- La ZIDOVUDINE est responsable d'anémie centrale macrocytaire par toxicité mitochondriale voire de pancytopénie.
- L'INDINAVIR peut être à l'origine d'une anémie hémolytique aigue.

1.5.8. Anomalies de la répartition des graisses (lipodystrophies) :

➤ **molécules :**

Les molécules incriminées sont essentiellement les IP (INDINAVIR+++) et les INTI (STAVUDINE +/- ZIDOVUDINE+++).

➤ **mécanismes :**

- Les IP inhibent la différenciation et la maturation des adipocytes par inhibition du facteur de la transcription nécessaire.
- Les analogues nucléosidiques diminuent la production de l'ADN mitochondrial, induisent une lipolyse et entraînent l'apoptose des adipocytes.

➤ **manifestations cliniques :**

- La **lipo-atrophie** se caractérise par une fonte graisseuse du visage, des fesses, des membres, avec visualisation anormale des veines (ZIDOVUDINE, STAVUDINE).
- La **lipo-hypertrophie** se manifeste par un dépôt de graisse intra-abdominal (péri-viscéral), au niveau des seins, du cou et du dos (bosse de vison). Elle est imputable aux IP (LOPINAVIR, RITONAVIR+++).

1.5.9. Syndrome métabolique :

➤ **Définition :**

Il désigne une association d'anomalies morphologiques (obésité abdominale), cliniques (augmentation de la pression artérielle) et biologiques (TG augmentés, HDL abaissés), associés à la présence d'une insulino-résistance, d'un état pro-inflammatoire et prothrombique.

➤ **molécules :**

- Les IP sont responsables d'**anomalies cardiovasculaires**.
- La responsabilité individuelle de chaque ARV est difficile à évaluer pour les **anomalies lipidiques** (hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie).

- Les IP (+++), ZIDOVUDINE et STAVUDINE sont à l'origine de **complications glucidiques**.

➤ **manifestations cliniques et mécanismes :**

La fréquence de facteurs de risque cardiovasculaires est élevée chez les patients infectés (facteurs souvent associés : tabagisme, toxicomanie...)

Se surajoutent les effets propres de l'infection du VIH et les effets du traitement ARV.

1.5.10. Anomalies osseuses :

➤ **molécules :**

Les IP peuvent être à l'origine d'une ostéonécrose.

➤ **manifestations cliniques :**

Elles sont de trois types : ostéopénie, ostéoporose et ostéonécrose.

- L'ostéopénie se caractérise par la fragilisation progressive du tissu osseux due à une diminution de sa densité.
- L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette, caractérisée par une diminution de la résistance osseuse conduisant à une augmentation du risque de fracture.
- L'ostéonécrose est une affection définie par la mort des cellules osseuses.

L'ostéopénie et ostéoporose étant souvent le résultat d'effets propres du VIH et du vieillissement physiologique. Des études en cours pourraient incriminer TENOFOVIR dans ces 2 manifestations.

1.5.11. Réactions cutanées :

➤ **molécules :**

Les plus incriminées sont NEVIRAPINE (+++), NELFINAVIR et ABACAVIR.

➤ **manifestations cliniques :**

- La NEVIRAPINE est responsable d'**éruptions maculo-papuleuses** voire d'un **syndrome de Lyell**.
- Le NELFINAVIR et l'ATAZANAVIR sont à l'origine de **rashs cutanés**.
- L'ABACAVIR peut occasionner des **éruptions** voire des **signes d'hypersensibilité**.
- L'EFAVIRENZ est à l'origine d'**éruptions cutanées sévères** avec **phlyctènes, desquamation, ulcérations et lésions des muqueuses**.

1.5.12. Vieillesse prématurée :

Les traitements antirétroviraux, par l'apparition d'effets secondaires, provoquent un vieillissement prématuré, causé par l'atteinte de différents organes : toxicité mitochondriale, atteintes osseuses, atteintes rénales, syndrome métabolique.

D'autre part, le VIH lui-même entraînerait à long terme une immunosénescence conduisant à la déplétion de la réponse immunitaire et à un état inflammatoire de bas niveau.

Au vu des effets indésirables, il faudra être vigilant en cas de traitement concomitant avec d'autres médicaments. Ces associations feront l'objet de précautions d'emploi, voire d'associations déconseillées ou contre-indiquées.

Ces précautions sont résumées dans le tableau suivant.

ARV incriminées	Précautions avec le traitement ponctuel ou habituel du patient	Toxicité engagée
INTI	<ul style="list-style-type: none"> • Metformine • Dérivés iodés 	<u>Acidose lactique</u>
DIDANOSINE STAVUDINE	<ul style="list-style-type: none"> • Pentamidine, sulfamides, cyclines • Paracétamol, corticoïdes, opiacés 	<u>Pancréatite</u>
DIDANOSINE STAVUDINE	<ul style="list-style-type: none"> • Isoniazide • Cytostatiques 	<u>Neuropathie</u>
ZIDOVUDINE	<ul style="list-style-type: none"> • Statines 	<u>Myopathie</u>
INDINAVIR TENOFVIR	<ul style="list-style-type: none"> • Aminosides, sulfamides, amphotéricine B • Antinéoplasiques, • Produits de contraste • Foscarnet, cidofovir 	<u>Insuffisance rénale</u>
INDINAVIR	<ul style="list-style-type: none"> • Cotrimoxazole • Sulfadiazine 	<u>Lithiase urinaire</u>
NEVIRAPINE NELFINAVIR ABACAVIR EFAVIRENZ	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline • Dapsone • Pyriméthamine • Cotrimoxazole 	<u>Éruptions cutanées</u>
NEVIRAPINE ABACAVIR INTI	<ul style="list-style-type: none"> • Ketoconazole • Interférons, facteurs de croissance • Acide valproïque • Sulfamides • Isoniazide • Pyrazinamide 	<u>Troubles hépatiques</u>
ZIDOVUDINE INDINAVIR	<ul style="list-style-type: none"> • Cytostatiques myélotoxiques • Interféron α • Cotrimoxazole • Amphotéricine B, cidofovir, métronidazole • Foscarnet, ribavirine, dapsone • Sulfadiazine, pyriméthamine • Flucytosine, rifabutine • Methotrexate, clindamycine, triméthoprim, vidarabine, rifampicine 	<u>Cytopénies</u>

Tableau 3 : précautions à prendre en cas de traitement concomitant avec d'autres médicaments.

1.6. Les interactions pharmacodynamiques :

Ce sont celles qui interviennent au niveau du site d'action du médicament et impliquent l'interférence avec divers mécanismes physiologiques.

Elles peuvent être classées selon trois types:

- **Synergie**: lorsque les effets des médicaments vont dans le même sens. On peut citer les associations d'ARV, agissant sur une même cible ou par des mécanismes différents.
- **Antagonisme**: comme exemple on pourra citer la compétition au niveau des voies de phosphorylation par les kinases intracellulaires de ZIDOVUDINE et STAVUDINE.
- **Effets secondaires additifs**: c'est le cas par exemple du risque cumulé d'effets indésirables communs : NEVIRAPINE + ABACAVIR → majoration du risque d'éruptions cutanées ou DIDANOSINE + STAVUDINE → toxicité mitochondriale augmentée.

1.7. Les interactions pharmacocinétiques:

1.7.1. Les différentes phases:

Ce sont celles qui affectent toutes les phases du devenir du médicament dans l'organisme, à savoir :

- L'absorption
- La distribution
- La métabolisation
- L'élimination

1.7.1.1. L'absorption :

Elles se manifestent par une diminution ou parfois un ralentissement de l'absorption d'un médicament sous l'effet d'un autre médicament associé.

L'absorption des médicaments pH-dépendante est à surveiller:

- la DIDANOSINE est dégradée en milieu acide gastrique : les gélules présentent une forme gastro-résistante et doivent être prises à distance des repas.
- l'absorption de l'ATAZANAVIR est optimale en milieu acide : sa prise se fera lors d'un repas et à distance de la prise d'IPP.

1.7.1.2. La distribution:

Seule la fraction libre est pharmacologiquement active et distribuée dans les tissus. En cas de compétition au niveau du site de fixation, la faveur est donnée à la molécule qui présente la plus grande affinité pour la protéine; ce phénomène reste transitoire et tend à se rééquilibrer.

Les antirétroviraux se lient essentiellement au niveau plasmatique sur l'albumine et l'alpha-1-glycoprotéine, ce qui rend les conséquences de déplacement protéique peu importantes.

1.7.1.3.La métabolisation:

Elle a lieu essentiellement au niveau du foie, où un ou plusieurs systèmes enzymatiques contribuent à transformer les médicaments hydrophobes en métabolites hydrosolubles éliminables.

Plusieurs phases :

➤ **les réactions de phase I : mono-oxydation du substrat par les cytochromes P450 :**

Situés dans les membranes du réticulum endoplasmique, les iso-enzymes de P450 vont catalyser une oxydation de substrat à partir de l'oxygène fixé sur leur molécule d'hème, conduisant à la formation de métabolites hydroxylés non toxiques et facilement éliminables.

➤ **les réactions de phase II : conjugaison à une molécule d'acide glucuronique, de glutathion, de sulfate...**

Les enzymes qui participent à la glucuronoconjugaison sont les UGT ou UDP glucuronyltransférases.

➤ **les transporteurs ou protéines d'efflux :**

Elles ont pour rôle de protéger les cellules, en particulier les cellules épithéliales, agissant comme une pompe par le rejet de xénobiotiques hors de la cellule (protéine P-gp).

Leur action et leur localisation permettent d'expliquer :

- la mauvaise biodisponibilité des IP : au niveau intestinal les IP sont rejetés par la P-gp, et ainsi soumis à nouveau à une métabolisation par le cytochrome P450.
- la faible diffusion des IP au niveau cérébral et du LCR : les cellules épithéliales cérébrales sont prédominantes.

Ainsi les interactions les plus rencontrées sont celles concernant les IP et les INNTI, métabolisés par les cytochromes P450. Il faudra être vigilant face à certaines associations et tenir compte :

- de l'effet inhibiteur enzymatique du CYP3A des IP
- de l'effet inducteur enzymatique de CYP2B6 ou UGT de certains IP
- de l'effet inducteur enzymatique du CYP et UGT des INNTI (NEVIRAPINE, ETRAVIRINE, EFAVIRENZ).

Mécanisme inhibition/induction enzymatique :

	INDUCTION	INHIBITION
Mécanisme	Augmentation de la synthèse du cytochrome → accélération de la vitesse d'élimination des médicaments substrats.	Fixation compétitive ou non compétitive de la molécule inhibitrice sur l'enzyme → ralentissement de sa vitesse d'élimination.
Principales molécules	<ul style="list-style-type: none">• RIFAMPICINE (+++)• RIFABUTINE• PHENOBARBITAL• CARBAMAZEPINE• PHENYTOINE	<ul style="list-style-type: none">• DERIVES AZOLES• MACROLIDES (ERYTHROMYCINE+++)
ARV	<ul style="list-style-type: none">• INNTI → inducteur CYP3A4	<ul style="list-style-type: none">• IP (RITONAVIR +++)
Effet	Effet maximum obtenu en 10 à 15 jours	Immédiat et maximal après 5 demi-vies

Tableau 4 : mécanismes d'induction et d'inhibition enzymatique.

1.7.1.4. L'élimination:

Peu de médicaments sont éliminés exclusivement par voie urinaire, et la plupart des métabolites hydrosolubles sont inactifs et non toxiques.

La plupart des INTI sont éliminés par voie urinaire sous forme inchangée; il y a donc peu de risque d'interactions avec les inducteurs / inhibiteurs enzymatiques.

Des précautions seront toutefois à prendre:

- à doses prophylactiques, le **cotrimoxazole** entraîne une **élévation de 40 % de l'exposition à la LAMIVUDINE**. Il n'est pas tenu d'adapter la posologie de LAMIVUDINE sauf en cas d'insuffisance rénale.
- une **réduction de posologie de ZIDOVUDINE d'au moins 50% est conseillée si administration concomitante de probénécide** (diminution de la sécrétion tubulaire et/ou inhibition de certaines enzymes hépatiques).
- une **hydratation suffisante est préconisée lors de la prise d'INDINAVIR** afin d'éviter une cristallurie aux niveau des voies excrétrices.

1.7.2. Principales interactions entre ARV :

1.7.2.1. Interactions entre INTI :

Associations	Commentaires
ZIDOVUDINE et STAVUDINE	Antagonisme (même kinase)
DIDANOSINE et STAVUDINE	Toxicité mitochondriale augmentée
DIDANOSINE et TENOFOVIR	<u>Interaction pharmacocinétique</u> : TENOFOVIR inhibe la purine nucléoside phosphorylase impliquée dans le catabolisme de la DIDANOSINE en hypoxanthine. A éviter : risque d'élévation des concentrations plasmatiques de DIDANOSINE.

Tableau 5 : principales interactions entre INTI.

1.7.2.2. Interactions entre TENOFOVIR et IP :

Le **TENOFOVIR** diminue les concentrations d'**ATAZANAVIR**; le mécanisme de cette interaction n'ayant pas été élucidé.

Inversement les associations **ATAZANAVIR/r** et **LOPINAVIR/r** **augmentent** les concentrations de **TENOFOVIR** de 30%.

1.7.2.3. Interactions entre IP :

L'interaction pharmacocinétique **IP/r** s'est presque généralisée pour son effet thérapeutique (RITONAVIR = puissant inhibiteur du CYP3A4). Le RITONAVIR joue alors un rôle de **booster, majorant la biodisponibilité de l'IP par voie orale et diminuant son élimination.**

Prudence avec l'utilisation de 2IP + RITONAVIR : les interactions ne sont pas toujours prévisibles de part la propriété inhibitrice des IP.

1.7.2.4. Interactions entre INNTI et IP :

Elles se basent sur le **caractère inducteur des INNTI, qui diminue les concentrations d'IP** et ainsi leur efficacité. Il est recommandé d'adapter les posologies suite à des dosages.

1.7.2.5. Interactions entre inhibiteur d'intégrase et IP :

L'association **ATAZANAVIR/r augmente d'environ 50% les concentrations en RALTEGRAVIR** par inhibition de l'UGT1A1.

L'élimination du RALTEGRAVIR par glucuroconjugaison est indépendante des CYP, les interactions avec les autres IP sont minimales.

1.7.3. Interactions entre ARV avec les autres médicaments :

<u>ARV</u>	<u>Médicaments</u>	<u>Réaction</u>	<u>Mécanisme</u>
<u>IP</u>	• Fluticasone inhalée	• Syndrome de Cushing	Inhibition enzymatique
<u>IP</u>	• Statines métabolisées par le CYP3A4	• Majoration du risque de rhabdomyolyse	Inhibition enzymatique
<u>IP</u>	• Quinine/halofantrine	• Risques cardiaques	Inhibition enzymatique
<u>IP</u>	• Ethinyloestradiol	• Baisse d'efficacité de contraception	Induction enzymatique
<u>IP/INNTI</u>	• Méthadone	• Risque de sevrage	Induction enzymatique
<u>IP</u>	• Rifampicine CI absolue!!!	• Diminution de l'activité de l'ARV	Induction enzymatique
<u>IP</u>	• Médicaments torsadogènes	• Risque de torsade de pointe	Inhibition enzymatique
<u>IP</u>	• Dérivés de l'ergot de seigle	• Risque d'ergotisme	Inhibition enzymatique
<u>IP</u>	• Chimiothérapeutique (taxanes, alcaloïdes de la pervenche)	• Surdosage de la chimiothérapie	Inhibition enzymatique
IP	• Immunosuppresseurs (tacrolimus, ciclosporine)	• Majoration des effets indésirables	Inhibition enzymatique

Tableau 6 : principales interactions entre ARV et autres médicaments.

1.8.Résistance aux antirétroviraux :

1.8.1 Généralités :

Chez un sujet infecté il existe une **grande diversité génétique du virus du VIH**. Cette diversité est en grande partie liée aux erreurs de la transcriptase inverse lorsqu'elle recopie l'ARN viral en ADN (le taux d'erreur par cycle de réplication est d'environ un nucléotide pour 10 000).

On compte parmi tous les virus produits quotidiennement (entre 10^8 et 10^9), il existe au moins un variant présentant une mutation voire deux sur les gènes codant les enzymes (protéase, rétrotranscriptase inverse, intégrase), ou des protéines (protéine de fusion). Ce sont ces mutations qui confèrent une résistance aux antirétroviraux.

La sélection de mutations de résistance dépend **de facteurs pharmacologiques** (taux suboptimaux d'antirétroviral, interactions), de la **puissance du traitement**, et de la **«barrière génétique»** du virus vis à vis des différents antirétroviraux, c'est à dire du **nombre de mutations virales requises pour que le virus devienne résistant**.

La résistance a été reconnue comme **l'une des causes majeures d'échec thérapeutique**. L'utilisation des tests de résistance au cours des échecs thérapeutiques permettait d'optimiser le choix du traitement alternatif.

Il a été montré une relation directe entre la réplication virale persistante en présence d'un antirétroviral et l'émergence d'une résistance à celui-ci. Ainsi la meilleure **prévention de l'apparition des résistances aux ARV consiste à diminuer de façon profonde et durable la charge virale**.

1.8.2. Mécanismes de résistance :

Les différents mécanismes ont été identifiés en fonction des classes d'ARV et même selon les ARV au sein d'une même classe.

1.8.2.1. Résistance aux INNTI :

Ce sont de petites molécules qui se fixent au niveau d'une poche hydrophobe située à proximité du site catalytique de la transcriptase inverse.

Ces composés sélectionnent des mutations situées au niveau de leur site de fixation qui affectent la flexibilité de l'enzyme, bloquant ainsi la synthèse d'ADN.

La **mutation est commune** à toutes les molécules d'où l'importance de la notion de **résistance croisée**. Une seule mutation à ce niveau entraîne une résistance de haut niveau à l'INNTI et à l'ensemble des molécules de cette classe : on parle de **«barrière génétique faible»**.

Plusieurs études montrent que chez un patient échappant à un INNTI tous les composés de cette classe perdent définitivement leur activité, même si le génotype ne détecte plus de mutations aux INNTI.

Il a été montré que plusieurs mutations affectant les INNTI peuvent conduire à une hypersensibilité virale aux INNTI, incluant ETRAVIRINE.

Des INNTI de deuxième génération comme l'ETRAVIRINE semblent actifs sur certains profils de mutations de résistance aux INNTI. Il est néanmoins évident que l'accumulation de mutations de résistance aux INNTI diminuent fortement l'efficacité de l'ETRAVIRINE : il est donc fortement recommandé de ne pas laisser une répllication résiduelle sous EFAVIRENZ ou NEVIRAPINE car ceci entraîne l'accumulation de mutations de résistance aux INNTI et réduit les possibilités de traitement ultérieur par l'ETRAVIRINE.

1.8.2.2.Résistance aux IP :

La protéase joue un rôle clé dans l'assemblage des particules virales. Elle découpe en neuf sites très précis les polyprotéines virales produites à la fin du cycle de réplication.

Typiquement la résistance aux IP est un **phénomène graduel avec accumulation progressive de mutations** : la résistance des IP se manifestera lorsque plusieurs mutations se seront accumulées sur le gène de la protéase.

On distingue les mutations de résistance dites:

- majeures: sélectionnées les premières lors d'un échappement et diminuent la liaison de l'IP à leur substrat enzymatique.
- mineures: pouvant faire partie du polymorphisme de la protéine virale. Elles n'ont pas d'effet sur le phénotype, qui apparaissent plus tardivement et qui vont augmenter la résistance aux IP et vont aider le virus à retrouver ses capacités répliquatives. Elles peuvent améliorer la réplication de virus contenant les mutations majeures.

Certaines mutations sont spécifiques d'un IP (mutation I50L de l'ATAZANAVIR) et n'entraînent donc pas de résistance croisée avec les autres IP.

De nombreuses études montrent clairement qu'il existe une grande différence entre les IP potentialisés par le RITONAVIR (IP/r) et les IP non potentialisés en termes de taux de sélection de mutations de résistance chez les patients naïfs.

Il est donc recommandé, si le choix d'un IP est fait pour démarrer un traitement chez un patient naïf, de le faire avec un IP potentialisé par le RITONAVIR.

1.8.2.3. Résistance aux analogues nucléosidiques et nucléotidiques :

Deux mécanismes différents sont impliqués:

- **Les TAM (Thymidin Analogue Mutations) sélectionnées par les analogues de la thymidine, à savoir STAVUDINE et ZIDOVUDINE :**

Ces mutations favorisent l'excision de l'analogue, permettant l'accès de l'ATP au site de polymérisation et celui-ci réagit avec l'analogue nucléosidique en le détachant de la chaîne d'ADN viral en formation: la synthèse d'ADN peut alors reprendre.

L'accumulation des TAMs est graduelle et leur ordre d'apparition peut varier. Les TAMs sont responsables d'une résistance à l'ensemble des INTI à des niveaux divers sauf à la LAMIVUDINE. Cette résistance croisée est variable en fonction du nombre de TAMs et de l'INTI.

- **Les mutations entraînant la diminution d'incorporation de nucléosides ou nucléotides artificiels au profit de nucléotides naturels, sélectionnées par les autres INTI.**

1.8.2.4. Résistance aux inhibiteurs d'intégrase :

Ils bloquent l'intégration de l'ADN viral dans l'ADN chromosomique de la cellule et donc la réplication virale.

La sélection de mutations de résistance au RALTEGRAVIR est principalement observée lorsque celui-ci est utilisé dans une combinaison d'ARV ne comportant aucune molécule pleinement active.

Il existe une forte résistance croisée entre RALTEGRAVIR et ELVITEGRAVIR (en cours de développement).

La barrière génétique de cette famille est faible.

1.8.2.5. Résistance aux inhibiteurs d'entrée :

Les mutations sont situées au niveau des acides aminés 36 à 45 de la protéine gp41. Ces mutations apparaissent rapidement (quelques semaines) en cas de réplication virale sous T20.

Il a été montré que les mutations dans la gp41 s'accumulaient en cas de réplication résiduelle prolongée sous T20, ce qui pourrait réduire l'efficacité ultérieure de nouveaux inhibiteurs de fusion actifs sur des souches résistantes au T20 qui sont actuellement en développement.

Il n'existe pas de résistance croisée entre le T20 et d'autres inhibiteurs d'entrée tels que les inhibiteurs des corécepteurs CCR5.

1.8.3. Tests de résistance :

1.8.3.1. Tests génotypiques :

Ils analysent les mutations présentes sur les gènes codant les protéines cibles des ARV.

La méthode de référence débute par une amplification par PCR, suivie d'un séquençage des gènes avec migration électrophorétique sur séquenceurs automatiques.

1.8.3.2. Tests phénotypiques :

Les résultats des tests phénotypiques sont exprimés par le rapport entre la CI50 ou CI90 (concentration inhibitrice 50% ou 90%) de la souche du patient et celle d'un isolat sensible de référence. La détermination des valeurs seuils de ce rapport correspondant à une réelle diminution de sensibilité phénotypique pose des problèmes difficiles.

Ces tests n'ont pas montré d'intérêt majeur dans la prise en charge des patients; ils ne restent qu'un outil indispensable à l'évaluation de nouvelles molécules.

1.9. Recommandations YENI (Cf annexes 1 et 2) :

Selon la *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, rapport YENI 2008*.

1.9.1. Initiation d'un traitement antirétroviral:

1.9.1.1. Objectifs:

L'objectif principal est **d'empêcher la progression vers le stade SIDA**, en maintenant :

- un taux de CD4 > 500 / mm³
- une charge virale indétectable (CV < 50 copies/mL)

D'autres objectifs sont recherchés en plus de l'efficacité immunovirologique:

- une **meilleure tolérance** possible du traitement antirétroviral, **à court, moyen et long terme**.
- **l'amélioration ou le maintien de la qualité de vie** du patient.
- la **réduction de la transmission mère-enfant** du VIH.

1.9.1.2. Quand débiter?

Il faut avant tout tenir compte des bénéfices (diminution du risque de morbidité / mortalité) et des inconvénients (apparition d'effets indésirables, développement de résistance, complications...) de l'instauration du traitement ARV.

Plusieurs cas de figure sont à envisager:

- *patients asymptomatiques ayant un taux de CD4 < 350/mm³*:

On introduit un **traitement antirétroviral au plus tôt**. On ne le différera que s'il existe des arguments individuels.

On favorise l'utilisation de molécules dont la sécurité, l'efficacité et la dose optimale ont déjà été démontrées de façon à **obtenir la meilleure restauration immunitaire dans les meilleurs délais**.

➤ patients dont l'infection est révélée par une infection opportuniste majeure :

Lorsque l'infection VIH est révélée par une infection opportuniste majeure, l'introduction du traitement ARV doit être réalisée dans les deux semaines après le début du traitement de l'infection opportuniste. La survenue d'un syndrome de restitution immunitaire est à craindre.

➤ patients asymptomatiques ayant un nombre de CD4 entre 350 et 500/mm³:

Il est recommandé **d'instaurer un traitement ARV dès que le taux de lymphocytes CD4 atteint 350/mm³** et de ne le différer que s'il existe des arguments individuels tels une non-volonté du patient.

Si le taux de CD4 est supérieur à 350/mm³, on envisagera **l'instauration du traitement ARV dans certains cas**, en particulier:

- si la charge virale plasmatique est supérieure à 100 000 copies/mL
- si la baisse des lymphocytes est rapide
- si le le pourcentage de lymphocytes est inférieur à 15%
- s'il y a co-infection par le VHB / VHC
- chez les sujets de plus de 50 ans
- s'il y a néphropathie liée au VIH
- s'il y a présence de facteurs de risque cardiovasculaires

➤ patients asymptomatiques ayant un nombre de CD4 supérieur à 500/mm³ :

Actuellement le manque d'arguments et d'études ne permettent pas de recommander l'instauration ou non d'un traitement ARV.

1.9.1.3.Éléments à prendre en compte lors de l'instauration d'un traitement :

➤ le taux de CD4 :

Une valeur de moins de 15% des lymphocytes totaux est considérée comme une situation à risque d'infection opportuniste, même si le nombre absolu de CD4 est supérieur à 200/mm³. La pente de décroissance des CD4 doit également être prise en compte.

➤ la charge virale plasmatique :

Plusieurs études confirment qu'une charge virale plasmatique élevée (CV>100 000 copies/mL) constitue un facteur pronostique péjoratif.

➤ l'âge du patient :

Le risque de progression est plus rapide chez les patients débutant le traitement après 50 ans.

➤ une éventuelle co-infection :

Chez les patients co-infectés par le VHC, la poursuite d'une réplication du VIH aggrave l'évolution des lésions hépatiques induites par le VHC; ce qui constitue un argument en faveur de l'introduction plus précoce du traitement antirétroviral.

Chez les patients co-infectés par le VHB le premier traitement antirétroviral doit comporter deux agents actifs sur le VHB (LAMIVUDINE ou EMTRICITABINE et TENOFOVIR) et doit être instauré lorsqu'il y a une indication à traiter l'infection à VHB.

➤ l'adhésion et l'éducation thérapeutique du patient :

Ces deux composantes ont une valeur prédictive du succès thérapeutique prolongé.

➤ le désir de grossesse chez une femme :

Le traitement sera orienté de sorte à minimiser les risques d'embryo-foeto-toxicité.
(Cf recommandations chez la femme enceinte)

1.9.1.4. Comment orienter le traitement antirétroviral?

Le **choix thérapeutique initial est une décision essentielle pour l'avenir thérapeutique** du patient. L'objectif de ce premier traitement est de rendre la **charge virale indétectable** (<50 copies/mL), au plus tard à 6 mois de traitement.

Avant l'instauration d'un traitement antirétroviral, un test génotypique est recommandé.

En première ligne de traitement, deux combinaisons possibles :

- **2 INTI + 1 IP (potentialisé par le ritonavir)**
- **2 INTI + 1 INNT**

Aucune trithérapie d'INTI ne doit être utilisée comme premier traitement antirétroviral en raison d'un risque élevé d'échec primaire et de sélection de virus résistants.

1.9.2. Prise en charge pendant la grossesse :

Chez une femme sans indication thérapeutique au long cours, le **traitement antirétroviral est toujours nécessaire pour la prévention de la TME**. Lorsqu'un traitement est nécessaire pour sa propre santé, il obéit aux mêmes règles qu'en dehors de la grossesse. **Habituellement 2 INTI + 1IP.**

1.9.2.1. Concernant le choix de l'INTI:

- favoriser la bithérapie **AZT + 3TC**, sauf cas particuliers (résistances).
- l'association **d4T + ddI** est contre-indiquée (risque d'acidose lactique).
- éviter le **TENOFOVIR** (les données pendant la grossesse étant insuffisantes).
- l'association de **3 INTI** est déconseillée par augmentation du risque de toxicité mitochondriale.
- l'**ABACAVIR** n'est pas recommandé (risque d'hypersensibilité).

1.9.2.2. Concernant l'IP :

- préférer ceux pour lesquels on dispose de suffisamment de données cliniques (**LOPINAVIR +++**, **NELFINAVIR**, **SAQUINAVIR**, **INDINAVIR**).
- association systématique avec le **RITONAVIR** qui joue le rôle de **booster sauf pour le NELFINAVIR**.
- Comme alternative à ces traitements (en cas de résistance), on pourra intégrer :
 1. un INNTI(si pas d'autres choix possibles)
 - NEVIRAPINE (risque de toxidermie et d'hépatotoxicité).
 - EFAVIRENZ (contre-indiqué au premier trimestre de grossesse).
 2. un inhibiteur de fusion: uniquement si le virus est multirésistant aux autres thérapies.

1.9.2.3. Quand débiter le traitement ?

Plusieurs situations sont à envisager:

- Absence de risque d'accouchement prématuré ou absence de charge virale élevée → débiter au 6^{ème} mois.
- Présence d'un facteur de risque d'accouchement prématuré → débiter au 4^{ème} mois.
- Détection d'une charge virale élevée → débiter au 4^{ème} mois.

1.9.2.4. Tolérance des ARV pendant la grossesse :

<u><i>Classe</i></u>	<u><i>Toxicité maternelle</i></u>	<u><i>Toxicité fœtale</i></u>
<u><i>INTI</i></u>	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité mitochondriale • Toxicité hématologique (AZT) • Hypersensibilité (ABACAVIR) 	<ul style="list-style-type: none"> • Passage dans le placenta • Anémies et neutropénies fréquentes (AZT) • Hyperlactatémie significative • Risque potentiel de toxicité rénale et de troubles de l'ossification avec TENOFOVIR
<u><i>INNTI</i></u>	<ul style="list-style-type: none"> • Toxidermie et hépatotoxicité avec NEVIRAPINE 	<ul style="list-style-type: none"> • Contre-indication au 1^{er} trimestre de l'EFAVIRENZ (risque malformatif du SNC) • Bon passage placentaire pour la NEVIRAPINE
<u><i>IP</i></u>	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation du risque d'intolérance au glucose / diabète du fait de la grossesse 	<ul style="list-style-type: none"> • Faible passage transplacentaire voire nul • Tératogénie inexistante ou non significative
<u><i>Inhibiteurs de fusion</i></u>		<ul style="list-style-type: none"> • Passage transplacentaire improbable mais non étudié • Données de tératogénie négatives

Tableau 7 : tolérance des ARV pendant la grossesse.

1.9.2.5.Principales situations:

➤ La mère est déjà sous traitement antirétroviral :

▪ La charge virale est faible (CV < 50 copies / mL) :

Le traitement étant efficace, on s'assure juste qu'il ne présente pas de toxicité maternelle, ni de toxicité fœtale, en prenant soin de privilégier l'association 2INTI + 1IP et d'éviter les associations responsables de la majoration d'effets indésirables (voir ci-dessus).

▪ La charge virale est élevée (CV >50 copies /mL) :

On réévalue le traitement par la vérification de l'observance, des dosages et des tests de résistance.

➤ La mère ne reçoit pas de traitement antirétroviral :

On débute le traitement au 2^{ème} trimestre (début ou fin en fonction des risques de prématurité et de la charge virale).

➤ Prise en charge tardive avant le début du travail:

Après mesure de l'ARN plasmatique, on administre **au plus vite une trithérapie associant 2 INTI et un IP**, en plus d'une césarienne programmée.

➤ Prise en charge pendant le travail:

Elle consiste en une **perfusion de ZIDOVUDINE et NEVIRAPINE en monodose chez la mère.**

Ce traitement expose à un **risque élevé d'émergence de virus résistants aux INNTI** en cas d'arrêt immédiat du traitement dans le post-partum.

1.9.2.6.Résistance des ARV pendant la grossesse :

➤ NEVIRAPINE monodose :

Elle entraîne fréquemment une sélection de virus résistants, ce qui peut compromettre l'avenir thérapeutique de la mère et de l'enfant.

➤ Bithérapie AZT + 3TC:

Le risque de résistance est lié à 3TC, si l'ARN plasmatique est mal contrôlé.

➤ Monothérapie AZT:

Elle n'entraîne plus exceptionnellement de résistances.

La meilleure prévention reste la réduction maximale de la charge virale.

1.10. Avis de la COREVIH :

1.10.1. Définition :

La COREVIH ou **Coordination régionale de la lutte contre le Virus de l'Immunodéficience Humaine** est une organisation territoriale, visant à assurer collectivement la prise en charge globale des personnes séropositives et la lutte contre l'infection. Mises en place à la fin de l'année 2007, les COREVIH ont remplacé les CISIH (Centre d'Information et de Soins de l'Immunodéficience humaine).

1.10.2. Les acteurs :

Chaque établissement de santé qui prend en charge des patients est rattaché à une COREVIH. L'ensemble des acteurs de la lutte contre le Sida sont ou peuvent être associés aux COREVIH, soit en étant représentant de leur catégorie comme membre de la COREVIH soit en participant aux activités d'un de ses groupes de travail, soit en étant informé de ses activités.

La COREVIH est composée de 30 membres titulaires au plus, pour un mandat de 4 ans, qui se répartissent en 4 collèges :

- Collège 1: représentants des établissements de santé, sociaux et médico sociaux
- Collège 2: professionnels de santé et de l'action sociale
- Collège 3: représentants des malades et des usagers du système de santé
- Collège 4: des personnes qualifiées

1.10.3. Les missions :

Le décret du 15 novembre 2005 précise les 3 principales missions des COREVIH :

- **Favoriser la coordination des différents intervenants dans la prise en charge globale** (dépistage, recueil de données épidémiologiques, personnel de soin, associations de malades et d'usagers du système de santé, représentants de l'action sociale et médico-sociale).
- **Procéder au recueil et à l'analyse de données épidémiologiques.**
- **Améliorer continuellement la prise en charge et harmoniser les pratiques.**

1.10.4. Rapport d'activité annuel :

Conformément et selon les instructions précisées dans le Code de La Santé Publique, le bureau du VIH élabore chaque année un **rapport d'activité annuel**. Il est élaboré après une analyse de la situation à partir des données transmises par les partenaires.

Ce rapport est basé sur un modèle commun aux différentes COREVIH.

Il est dans un premier temps soumis à l'approbation des membres de la COREVIH lors de la réunion annuelle, pour ensuite faire l'objet d'une analyse transversale au niveau national (Directeurs de l'ARH, Préfets de régions et départements, Directeur régional de Santé Publique, Président de la Conférence régionale de santé, Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins, Direction générale de la santé).

Il est ensuite mis à disposition des différents intervenants dans la lutte contre le VIH dans le territoire de référence de la COREVIH.

1.11.Données de la littérature:

Elles regroupent des ouvrages de diverses natures: publications, revues scientifiques, RCP des médicaments, recommandations YENI, Vidal...

(Cf bibliographie).

2. Matériels et méthode

2.1. Population :

L'étude se limite à l'analyse des prescriptions au sein des établissements hospitaliers du Nord et de l'Est de la France.

Nous avons soumis chacun des deux questionnaires aux différents prescripteurs rattachés à l'une des 5 COREVIH suivantes :

- **Alsace** (Centre Hospitalier de STRASBOURG)
- **Bourgogne** (Centres Hospitaliers de DIJON, CHALON-SUR-SAONE)
- **Franche-Comté** (Centre Hospitalier de BESANCON)
- **Lorraine/Champagne-Ardenne** (Centres Hospitaliers de NANCY, METZ-THIONVILLE, TROYES, REIMS)
- **Picardie** (Centre Hospitalier d'AMIENS)

Faute de disponibilité de l'Hôpital Civil de COLMAR, et à défaut de participation des praticiens de TOURCOING, nous ne verrons pas ces centres participer.

Pour apprécier le résultat de cette étude, nous avons recueilli au minimum quatre réponses par COREVIH.

2.2. Principe :

Il s'agit d'une **étude observationnelle rétrospective**.

Nous avons cherché à analyser, exploiter, comparer les divers déterminants qui influencent le praticien et conduisent son choix thérapeutique.

Nous nous limiterons à l'étude de deux populations de patients : le **patient naïf** et la **femme enceinte**. Pour cela, un questionnaire a été élaboré incluant différents items, dans le but de comprendre et d'identifier l'état d'esprit du prescripteur au moment de la prise en charge.

Ces deux questionnaires ont été soumis en premier lieu aux Chefs de Service de chaque Centre Hospitalier pour accord de participation, pour être ensuite transmis à 4 prescripteurs de leur centre. La suite de l'étude s'est faite par centralisation des questionnaires, traduction des réponses en données statistiques, corrélation des résultats avec les combinaisons d'ARV prescrites et discussions.

2.3.Questionnaires (Cf annexes 3 et 4):

2.3.1.Patient naïf :

Dans un premier temps, le prescripteur devait sélectionner parmi la liste de critères ceux qui lui paraissaient le plus pertinents dans la prise en charge pour ensuite hiérarchiser les 5 principaux. Il s'agissait de quantifier le poids des recommandations nationales, et de toute autre source littéraire, de discuter de la pertinence de l'avis de la COREVIH, de préciser la portée des contraintes de prises et des risques délétères imputables au traitement.

Les autres questions ouvrent la discussion sur :

➤ le choix d'un test génotypique avant l'instauration du traitement de première ligne :

L'idée étant de voir si conformément au rapport YENI l'analyse des mutations était réalisée systématiquement pour pallier au risque d'émergence de souches résistantes et donc d'échec thérapeutique.

➤ l'intérêt et la fréquence d'utilisation d'associations de molécules:

Nous savons tous qu'une meilleure observance passe entre autres par une diminution du nombre de comprimés et/ou de prises. Il s'agissait donc de replacer l'intérêt des associations de molécules par rapport aux "vieux ARV".

- les raisons et le bénéfice d'une trithérapie de 3 INTI :

Cette combinaison ne fait plus partie des recommandations actuelles, mais a été largement employée dans le passé. Il s'agissait de connaître la position des praticiens sur ce type de trithérapie.

- la proportion de prescripteurs ayant recours à l'immunothérapie :

Les études relatives à l'immunothérapie n'ont pas été validées mais il était intéressant de savoir si certains prescripteurs y avaient recours.

- l'impact de la visite médicale sur les prescriptions :

L'intérêt étant de dissocier la proportion de prescripteurs qui se sentent influencés dans leur choix thérapeutique par la présentation et les arguments des visiteurs médicaux.

2.3.2.Femme enceinte :

Deux situations ont été dissociées :

- Femme enceinte dont la grossesse a été découverte sous traitement ARV :
- Femme non traitée au moment de la grossesse :

On étudiera conjointement deux situations : celle en cas de déficit immunitaire peu sévère et celle en cas de déficit immunitaire sévère.

L'intérêt résidait sur l'utilisation systématique ou non de l'AZT au cours du 3ème trimestre de grossesse comme le préconise les recommandations YENI.

Ensuite nous avons interrogé les praticiens afin de savoir quelle trithérapie était instaurée et à quel moment, afin d'expliquer les résultats de la cohorte 2000-2009 et expliquer les disparités au sein des prescriptions.

Puis sur le même principe que chez le patient naïf, nous avons proposé la sélection des critères les plus pertinents suivie de la hiérarchie des cinq critères principaux.

2.4.Résultats :

2.4.1.Relatifs à la sélection des critères :

Les résultats sont exposés en items reprenant les déterminants énoncés en première partie. Il sera d'abord proposé une analyse toutes COREVIH confondues, suivie d'une analyse par COREVIH, pour enfin évoquer certaines différences entre les deux profils de patients.

Les résultats pour chaque critère sont exprimés en pourcentage, représentant ainsi la proportion de praticiens par centre ayant répondu favorablement. Pour plus de clarté, les données ont été arrondies à l'unité.

Ensuite, pour apprécier le niveau de pertinence des critères, nous avons attribué une valeur à chacune des cinq propositions hiérarchisées, à savoir 1 pour la première, 0,8 pour la deuxième, 0,6 pour la troisième, 0,4 pour la quatrième, 0,2 pour la cinquième et enfin 0 pour les autres.

Dans un premier temps nous avons calculé la moyenne pondérée de chaque critère au sein des différents centres. Ensuite pour chaque critère, nous avons calculé toutes COREVIH confondues (exceptée Franche-Comté), la moyenne et l'écart-type. En effet la Franche-Comté suit un fonctionnement propre à la région, nous ne pouvons donc exploiter leurs réponses relatives au choix des critères pertinents. Des précisions seront apportées dans la suite de notre étude.

Pour une meilleure interprétation, nous avons choisi de classer le niveau de pertinence en plusieurs catégories en fonction de la moyenne, à savoir :

- critère "*pas important*" si moyenne = 0
- critère "*peu important*" si $0 < \text{moyenne} \leq 0,2$
- critère "*moyennement important*" si $0,2 < \text{moyenne} \leq 0,4$
- critère "*très important*" si moyenne $> 0,4$

Cette classification ne présente pas d'intérêt majeur si ce n'est de mettre en avant la priorité de chaque critère aux yeux des praticiens.

L'écart-type permet ainsi d'apprécier la dispersion d'une variable au sein d'un centre ou entre les centres et ainsi d'en juger l'homogénéité. En effet plus l'écart-type est élevé, plus grande est la dispersion des observations d'une variable.

2.4.2. Relatifs aux autres questions :

Les réponses aux questions ouvertes seront détaillées par COREVIH.

Celles faisant suite à plusieurs propositions seront exprimées en pourcentage, représentant la proportion de praticiens ayant répondu favorablement.

3. Résultats de l'étude

Pour les résultats relatifs aux choix des critères nous ne tiendrons pas compte des réponses de Franche – Comté. En effet 2 de ses 4 praticiens ont uniquement sélectionné l'avis de la COREVIH comme critère pertinent. Leurs prescriptions étant protocolisées, il y avait peu d'intérêt à exploiter les autres données dans cette partie consacrée aux déterminants de la prescription.

3.1. Patient naïf :

3.1.1. Analyse des critères toutes les COREVIH confondues :

3.1.1.1. Niveau de pertinence des critères :

Ci-dessous, est représentée pour chaque critère la proportion de praticiens exerçant au sein de toutes les COREVIH qui en jugent la pertinence lors de leur choix thérapeutique.

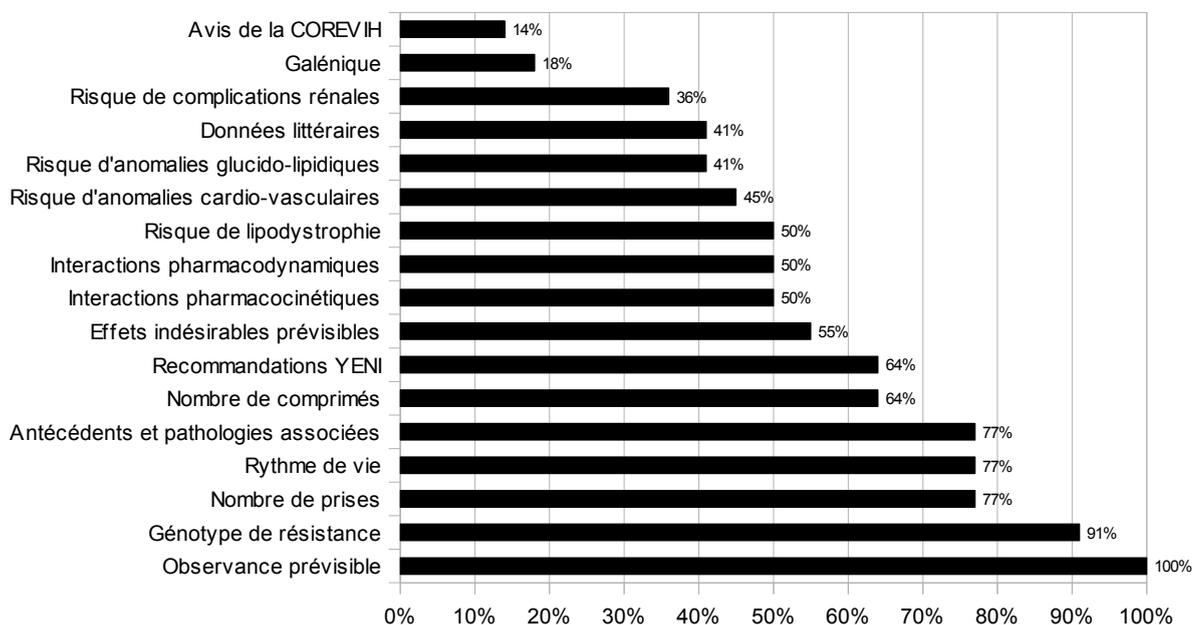


Figure 1 : pertinence des critères toutes COREVIH confondues chez le patient naïf.

- 100% des praticiens interrogés jugent le **niveau d'observance prévisible** comme pertinent dans leur choix thérapeutique, suivi de près du **génotype de résistance** (91%).

- Les autres critères jugés pertinents pour une majorité sont d'une part les **antécédents et pathologies associées** (77%), le **nombre de prises** (77%), le **rythme de vie** (77%), et d'autre part les **recommandations YENI** (64%) et le **nombre de comprimés** (64%).
- A l'inverse, la **galénique** (18%) et l'**avis de la COREVIH** (14%) n'intéressent qu'une faible proportion.

3.1.1.2. Hiérarchie des critères :

Après avoir affecté un coefficient à chacun des 5 critères hiérarchisés pour chaque centre, nous avons calculé la moyenne pondérée de chaque COREVIH et la moyenne pondérée de toutes les COREVIH.

Le niveau d'importance est représentatif de l'ensemble des COREVIH.

L'écart-type permet d'apprécier la disparité des centres pour chaque critère.

Critères	Moyenne ALSACE	Moyenne BOURGOGNE	Moyenne LCA	Moyenne PICARDIE	Moyenne toutes COREVIH	Niveau d'importance	Ecart-type
Nombre de comprimés	0,47	0,10	0,11	0,08	0,19	peu important	0,19
Nombre de prises	0,47	0,35	0,06	0,20	0,27	moyennement important	0,18
Galénique	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	pas important	0,00
Rythme de vie	0,27	0,55	0,26	0,24	0,33	moyennement important	0,15
Antécédents et pathologies associées	0,27	0,50	0,46	0,12	0,34	moyennement important	0,18
Interactions pharmacocinétiques	0,00	0,25	0,09	0,08	0,11	peu important	0,10
Interactions pharmacodynamiques	0,13	0,10	0,09	0,08	0,10	peu important	0,02
Effets indésirables prévisibles	0,13	0,10	0,09	0,00	0,08	peu important	0,06
Observance prévisible	0,20	0,70	0,57	0,76	0,56	très important	0,25
Génotype de résistance	0,73	0,20	0,66	0,76	0,59	très important	0,26
Recommandations YENI	0,00	0,00	0,54	0,52	0,27	moyennement important	0,31
Avis de la COREVIH	0,00	0,00	0,14	0,00	0,04	peu important	0,07
Données de la littérature	0,33	0,10	0,11	0,12	0,17	moyennement important	0,11

Tableau 8 : hiérarchie des critères toutes COREVIH confondues.

- Ces résultats confortent ceux énoncés précédemment (*figure 1*) et apportent des précisions sur la position de chaque COREVIH.

- Par exemple le **génotype de résistance** est jugé comme *très important* pour l'ensemble des centres. Cependant la moyenne pondérée en Bourgogne (0,20) traduit un détachement de ses praticiens par rapport aux autres régions face à l'influence de ce critère.

3.1.2. Pertinence des critères par COREVIH :

3.1.2.1. Niveau de pertinence des critères :

Sur les diagrammes suivants est représentée en fonction de la COREVIH la proportion de praticiens qui qualifie de pertinent chaque critère proposé lors de son choix thérapeutique.

➤ Critères relatifs aux modalités de prises

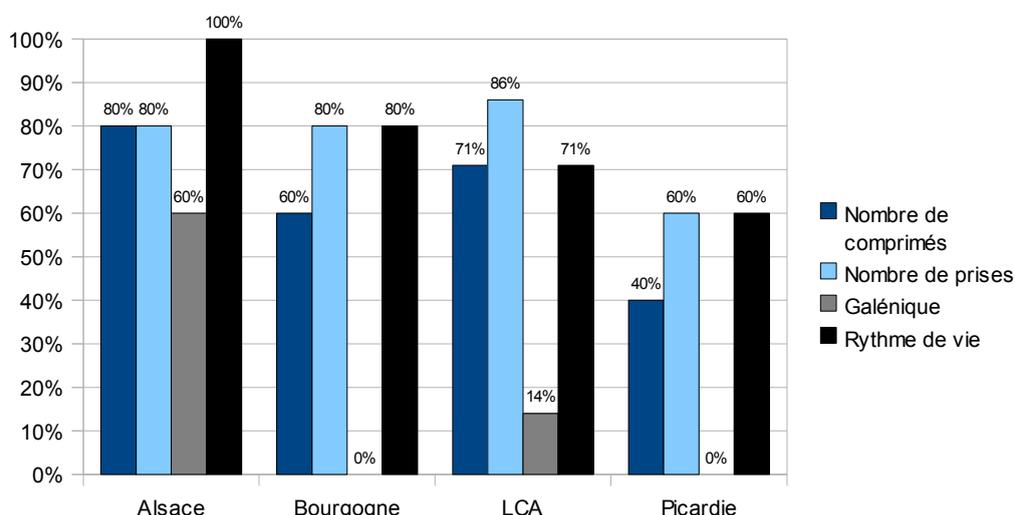


Figure 2. : pertinence des critères relatifs aux modalités de prise et galénique en fonction de la COREVIH.

- Une majorité de praticiens en Alsace (80%), Bourgogne (60%), et LCA (71%) sont sensibles au **nombre de comprimés** contre seulement 40% en Picardie.
- Le **nombre de prises** influe davantage que le nombre de comprimés en Bourgogne (respectivement 80% et 60%), en LCA (86% et 71%) et en Picardie (60% et 40%).
- La **galénique** ne semble intéresser que l'Alsace (60%) en plus d'un seul praticien en LCA (14%).

- L'adaptation au **rythme de vie** préoccupe la totalité des prescripteurs en Alsace (100%) contre 60% en Picardie.
- D'une façon générale, l'Alsace semble la plus soucieuse de ces contraintes de prises (**nombre de comprimés, nombre de prises, adaptation au rythme de vie**) et **galénique**; et la Picardie la plus détachée.

➤ Critères relatifs au patient et son traitement :

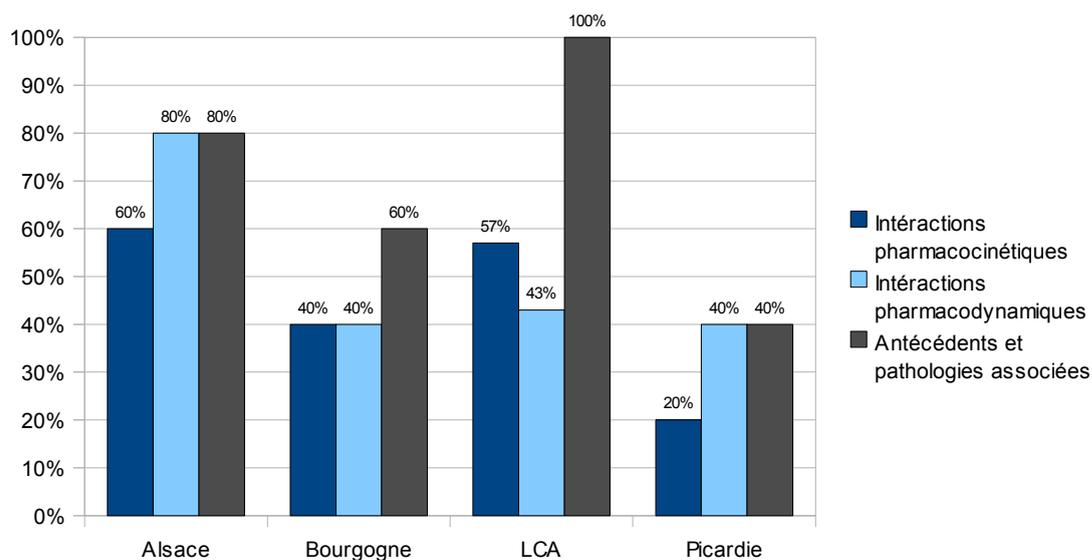


Figure 3 : pertinence des critères relatifs au patient et son traitement en fonction de la COREVIH.

- En Alsace, une forte majorité est sensible aux **interactions d'ordre pharmacodynamique** (80%) ainsi qu'aux **antécédents et pathologies associées** (80%) et en moindre proportion aux **interactions de type pharmacocinétique** (60%).
- En Bourgogne les avis sont partagés.
- En LCA, les **antécédents et pathologies associées** préoccupent la totalité des praticiens (100%), alors que les **interactions** n'intéressent qu'une moitié.
- La Picardie semble plus détachée de ces critères, notamment du **risque d'interaction pharmacocinétique** (20%).

➤ Critères relatifs aux effets indésirables prévisibles:

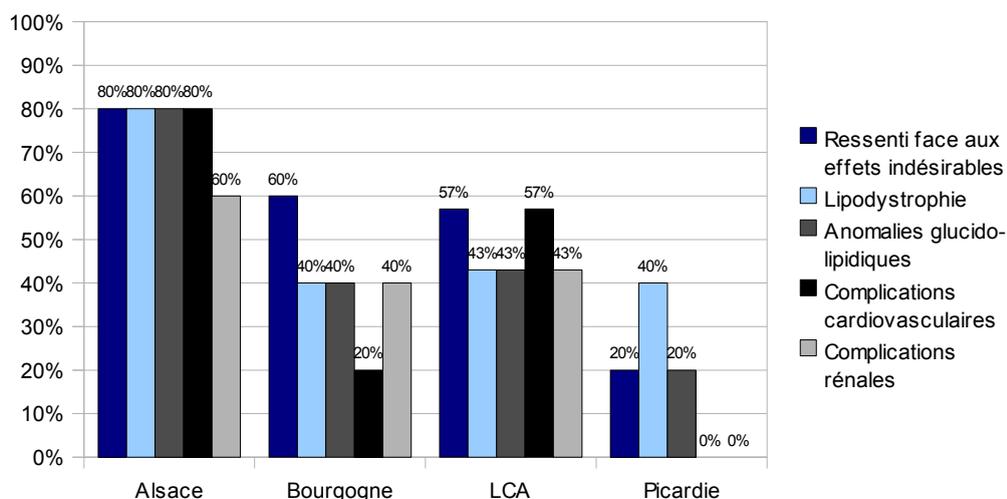


Figure 4 : pertinence des critères relatifs aux effets indésirables du traitement en fonction de la COREVIH.

- En Alsace, la grande majorité des praticiens est sensible **aux effets indésirables prévisibles** (80%), et notamment face au **risque de lipodystrophie** (80%), **anomalies glucido-lipidiques** (80%), **complications cardiovasculaires** (80%) et en plus faible proportion **complications rénales** (60%).
- En Bourgogne, 3 praticiens sur 5 se soucient du risque de **survenue d'effets indésirables** (60%) mais seulement 20% des **complications cardiovasculaires**.
- Grossièrement une moitié des praticiens de LCA est sensible à ces **effets délétères** (57%) lors de sa prise en charge.
- La Picardie semble détachée (20%), notamment face aux **complications cardiovasculaires** (0%) et **rénales** (0%).

➤ Critères relatifs au génotype de résistance et au niveau d'observance prévisible :

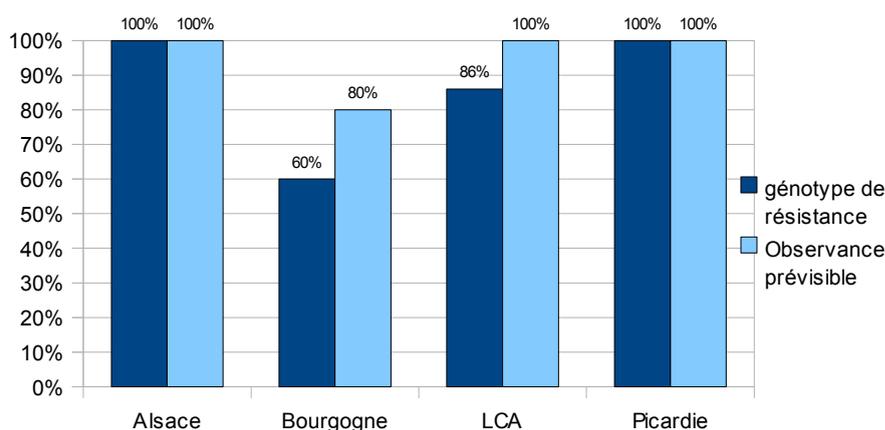


Figure 5 : pertinence des critères relatifs au génotype de résistance et au niveau d'observance prévisible en fonction de la COREVIH.

- La pertinence du **génotype de résistance** (100%) et le **niveau d'observance prévisible du patient** (100%) font l'unanimité auprès des praticiens en Alsace et Picardie.
- En Bourgogne les praticiens ne sont convaincus qu'à 60% et 80% respectivement.
- En LCA un seul prescripteur n'est pas sensible au **génotype de résistance** (86%).

➤ Critères relatifs aux sources externes :

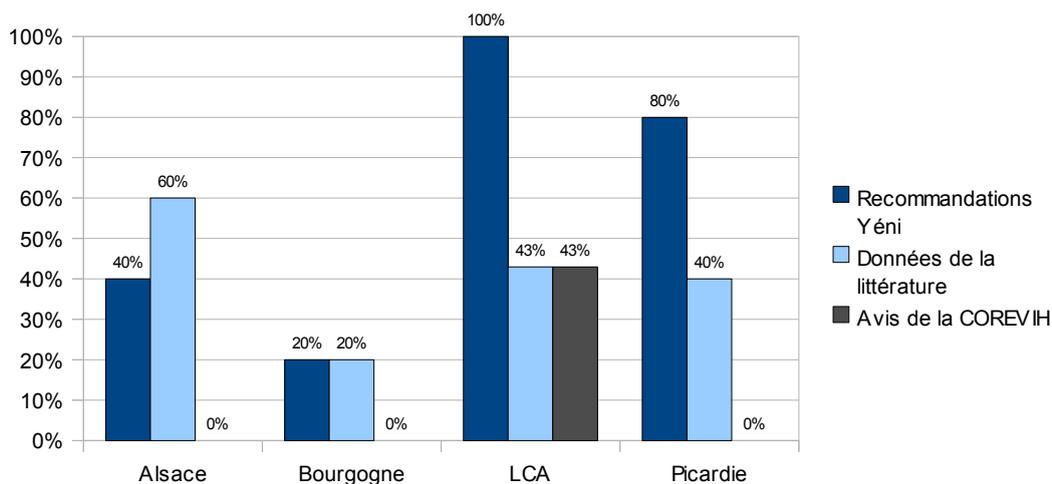


Figure 6 : pertinence des critères relatifs aux données externes en fonction de la COREVIH.

- Les **recommandations YENI** ont plus d'impact en LCA (100%) et Picardie (80%) qu'en Alsace (40%) et Bourgogne (20%).
- En Alsace une majorité de praticiens sont influencés par les **sources littéraires** (60%) contre seulement 20% en Bourgogne.
- L'**avis de la COREVIH** n'intéresse que la région LCA pour 43% de ses praticiens.

3.1.2.2. hiérarchie des critères :

Chacun des 5 critères hiérarchisés par les praticiens a été affecté d'un coefficient (1 pour le premier; 0,8 pour le second; 0,6 pour le troisième; 0,4 pour le quatrième et 0,2 pour le cinquième). Nous avons ensuite calculé la moyenne pondérée pour chaque centre et l'écart-type.

L'écart-type permet d'apprécier l'homogénéité des réponses au sein d'un même centre.

➤ COREVIH Alsace :

	Critères	Moyenne pondérée	Écart-type
1 ^{er} critère	Génotype de résistance	0,73	0,31
2 ^{ème} critère	Nombre de prises	0,47	0,42
3 ^{ème} critère	Nombre de comprimés	0,47	0,5
4 ^{ème} critère	Données de la littérature	0,33	0,58
5 ^{ème} critère	Antécédents et pathologies associées/rythme de vie	0,27	0,46 / 0,31

Tableau 9 : hiérarchie des critères au sein de la COREVIH Alsace.

- A noter que le **niveau d'observance prévisible** ne fait pas partie des 5 priorités de l'Alsace.

➤ COREVIH Bourgogne :

	Critères	Moyenne pondérée	Écart-type
1 ^{er} critère	Observance prévisible	0,7	0,48
2 ^{ème} critère	Rythme de vie	0,55	0,38
3 ^{ème} critère	Antécédents et pathologies associées	0,5	0,58
4 ^{ème} critère	Nombre de prises	0,35	0,41
5 ^{ème} critère	Interactions pharmacocinétiques	0,25	0,3

Tableau 10. : hiérarchie des critères au sein de la COREVIH Bourgogne.

- A noter que le **génotype de résistance** ne fait pas partie des 5 priorités de la Bourgogne.

➤ COREVIH LCA :

	Critères	Moyenne pondérée	Écart-type
1 ^{er} critère	Génotype de résistance	0,66	0,46
2 ^{ème} critère	Niveau d'observance	0,47	0,37
3 ^{ème} critère	Antécédents et pathologies associées	0,46	0,32
4 ^{ème} critère	Recommandations YENI	0,43	0,45
5 ^{ème} critère	Rythme vie/Avis de la COREVIH	0,26	0,19/0,38

Tableau 11. : hiérarchie des critères au sein de la COREVIH LCA.

- A noter que c'est la seule région à intégrer l'**avis de la COREVIH** dans ses 5 priorités.
- Les **recommandations YENI** y trouvent également leur place à la différence de l'Alsace et la Bourgogne.

➤ COREVIH Picardie :

	Critères	Moyenne pondérée	Écart-type
1 ^{er} critère	Génotype de résistance	0,76	0,43
2 ^{ème} critère	Niveau d'observance	0,76	0,17
3 ^{ème} critère	Recommandations YENI	0,52	0,48
4 ^{ème} critère	Rythme de vie	0,24	0,22
5 ^{ème} critère	Nombre de prises	0,2	0,24

Tableau 12 : hiérarchie des critères au sein de la COREVIH Picardie.

- La Picardie intègre le **YENI** dans ses 5 priorités.

3.1.3.Réalisation d'un test génotypique systématique :

- Au sein des COREVIH Alsace, Bourgogne, FC, Picardie, ces recommandations sont respectées et réalisées par tous les prescripteurs interrogés (100%).
- Au sein de la COREVIH LCA, un seul prescripteur n'est pas convaincu de l'intérêt coût/bénéfice ni du caractère fondamental de cet examen. Il précise qu'il a de plus en plus recours à ces tests, parfois avec oubli.

3.1.4.Réalisation de dosages d'INNTI ou IP :

Dosages des INNTI ou IP	<u>Alsace</u>	<u>Bourgogne</u>	<u>FC</u>	<u>LCA</u>	<u>Picardie</u>
En cas d'échec thérapeutique	100%	60%	50%	100%	100%
Si survenue d'effets indésirables	80%	60%	50%	57%	40%
Si interactions médicamenteuses attendues	80%	40%	50%	57%	80%
De façon systématique	60%	60%	75%	43%	20%

Tableau 13 : réalisation de dosages d'INNTI et IP en fonction de la COREVIH.

- L'Alsace est la région qui a le plus recours à des dosages d'INNTI et IP, notamment en cas d'**échec thérapeutique** (100%), en cas de **survenue d'effets indésirables** (80%), en cas d' **interactions médicamenteuses attendues** (80%).
- En Bourgogne, seulement 40% en réalisent en cas de **suspicion d'interactions médicamenteuses attendues** contre 60% dans les **autres situations** proposées.
- Franche-Comté est la région qui en réalise le plus souvent de **façon systématique** (75%); dans les **autres situations énoncées**, seuls 50% des praticiens les réalisent. Difficilement interprétable car un dosage réalisé de manière systématique ne va pas être reproposé dans une autre des situations énoncées.
- En LCA, ils sont réalisés par tous en situation **d'échec thérapeutique** (100%) mais seulement par une moitié dans les **autres situations**.
- En Picardie, les situations **d'échec thérapeutique** (100%) et **risque d'interaction** (80%) sont les situations où la majorité des praticiens les réalise.

3.1.5. Recours aux associations de molécules :

- 100% des praticiens interrogés toutes COREVIH confondues confirment leur utilisation en routine d'associations de molécules, avec pour intérêts communs :
 - simplicité du traitement
 - diminution du nombre de comprimés et ainsi du nombre d'oublis
 - meilleure observance
- Cependant un prescripteur de LCA précise commencer chez les naïfs par les molécules distinctes pour apprécier la tolérance.

3.1.6. Prescriptions de 3 INTI :

Les arguments en faveur de ces associations sont multiples et parfois se recourent.

- En **Alsace** 2 praticiens déclarent avoir eu recours à ces pratiques et justifient leur choix par :
 - l'instauration d'un traitement simple autrefois avec TRIZIVIR
 - l'inclusion dans l'étude DART

L'intérêt étant de palier au risque d'interactions médicamenteuses et d'antagoniser les résistances.

- Deux **prescripteurs Bourguignons** précisent qu'ils avaient recours à cette trithérapie dans le passé mais ce n'est plus d'actualité. Le 3^{ème} confirme son utilisation actuelle par la poursuite d'un traitement instauré autrefois, combinant bonne tolérance et efficacité et offrant ainsi simplicité du traitement et bonne observance.
- En **Franche-Comté**, le seul praticien à avoir répondu favorablement confirme qu'il a employé cette méthode dans le passé, au profit de la simplicité du TRIZIVIR. Ce n'est plus d'actualité.
- **LCA** est la région qui compte le plus de prescriptions de 3 INTI avec 100% de l'effectif qui juge avoir ou avoir eu recours à type de trithérapie; les arguments en faveur de 3 INTI sont multiples :
 - souhait d'un schéma simplifié par le patient associant facilité de prise et diminution du nombre de comprimés.
 - traitement instauré avant les recommandations, associant efficacité et bonne tolérance.
 - schéma privilégié si on soupçonne un soucis d'inobservance.
 - en prévention d'un risque délétère d'interactions avec les IP ou les INNTI.
 - en switch d'IP afin de diminuer les effets indésirables des IP.

- En **Picardie** 4 prescripteurs sur 5 justifient leur réponse positive par:
 - la simplicité de prise de TRIZIVIR instauré autrefois, diminuant ainsi le nombre de comprimés journaliers et facilitant l'observance.
 - la diminution du risque d'apparition d'effets indésirables.
 - leur choix thérapeutique au vu des résultats des tests de résistance.

3.1.7. Recours à l'immunothérapie :

- Un seul prescripteur exerçant au sein de la COREVIH **Bourgogne** a annoncé un recours à l'immunothérapie, sans plus de précisions.
- D'autres ont précisé leur réponse négative par un intérêt non prouvé des essais thérapeutiques réalisés il y a quelques années.

3.1.8. Impact de la visite médicale :

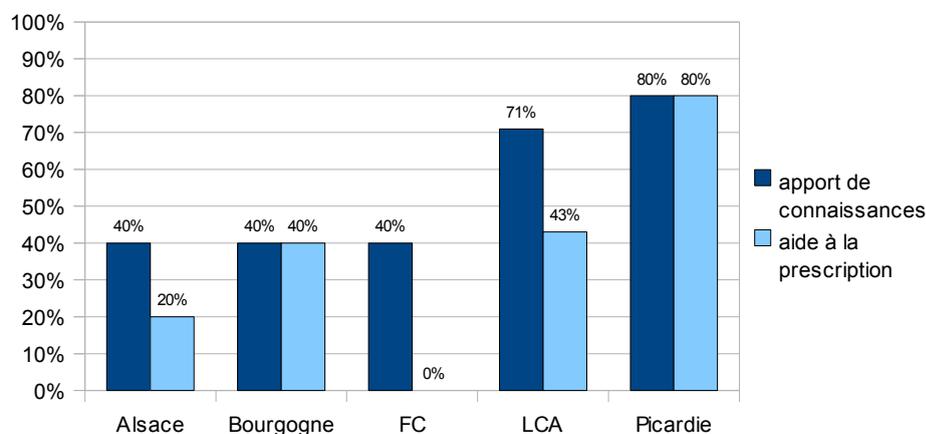


Figure 7 : impact de la visite médicale en fonction de la COREVIH.

- L'intérêt de la visite médicale en termes de **connaissances** varie de 40% en Alsace, Bourgogne et Franche-Comté à 80% en Picardie.
- En termes **d'aide à la prescription**, elle oscille de 0% en Franche-Comté à 80% en Picardie.

3.2.Femme enceinte :

3.2.1.Analyse des critères toutes les COREVIH confondues :

Selon le même principe que chez le patient naïf, est représentée pour chaque critère la proportion de praticiens exerçant au sein de toutes les COREVIH qui en jugent la pertinence lors de leur choix thérapeutique.

3.2.1.1. Niveau de pertinence des critères :

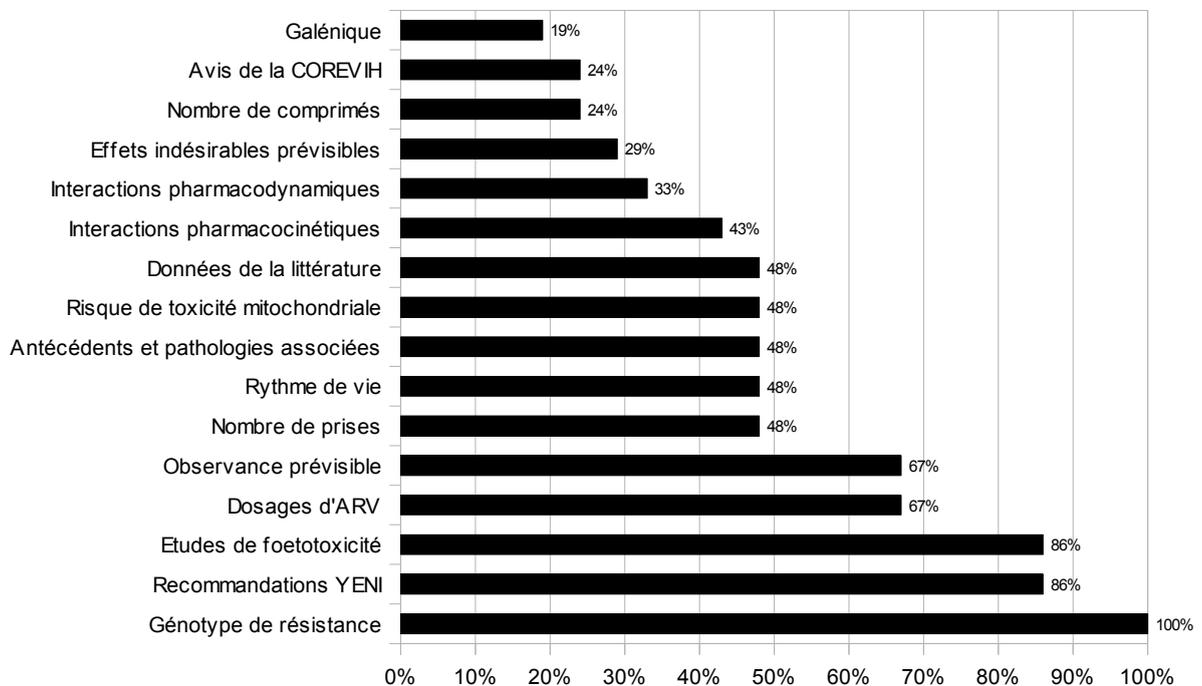


Figure 8: pertinence des déterminants toutes COREVIH confondues chez la femme enceinte.

- 100% des praticiens interrogés jugent le **génotype de résistance** comme pertinent dans leur choix thérapeutique.
- Les autres critères jugés pertinents pour une majorité sont d'une part les **études de foetotoxicité** (86%), les **recommandations YENI** (86%) et d'autre part le **niveau d'observance prévisible** (67%) et des **dosages d'ARV** (67%).

- A l'inverse, la **galénique** (10%), le **nombre de comprimés** (24%) et l'**avis de la COREVIH** (24%) n'intéressent qu'une faible proportion.

3.2.1.2. Hiérarchie des critères :

Après avoir affecté un coefficient à chacun des 5 critères hiérarchisés pour chaque centre, nous avons calculé la moyenne pondérée par COREVIH et la moyenne pondérée de toutes les COREVIH. Le niveau d'importance est représentatif de l'ensemble des COREVIH.

L'écart-type permet d'apprécier la disparité des centres pour chaque critère.

	Moyenne ALSACE	Moyenne BOURGOGNE	Moyenne LCA	Moyenne PICARDIE	Moyenne toutes COREVIH	Niveau d'importance	Ecart-type
Nombre de comprimés	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	Pas important	0,00
Nombre de prises	0,00	0,20	0,03	0,00	0,06	Peu important	0,10
Galénique	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	Pas important	0,00
Rythme de vie	0,50	0,27	0,00	0,04	0,20	Peu important	0,23
Antécédents et pathologies associées	0,40	0,00	0,14	0,32	0,22	moyennement important	0,18
Interactions pharmacodynamiques	0,00	0,07	0,09	0,00	0,04	Peu important	0,05
Interactions pharmacocinétiques	0,00	0,20	0,14	0,00	0,09	Peu important	0,10
Dosages d'ARV	0,10	0,07	0,06	0,08	0,08	Peu important	0,02
Effets indésirables prévisibles	0,00	0,07	0,09	0,00	0,04	Peu important	0,05
Observance prévisible	0,40	0,33	0,43	0,32	0,37	moyennement important	0,05
Génotype de résistance	0,70	0,87	0,71	0,80	0,77	très important	0,08
Recommandations YENI	0,50	0,40	0,74	0,72	0,59	très important	0,17
Avis de la COREVIH	0,00	0,00	0,37	0,00	0,09	Peu important	0,19
Etudes de foetotoxicité	0,50	0,47	0,23	0,44	0,41	très important	0,12
Données de la littérature	0,00	0,13	0,00	0,28	0,10	Peu important	0,13

Tableau 14. : hiérarchie des critères toutes COREVIH confondues.

- Ces résultats confortent ceux énoncés précédemment (*figure 8*) mais apportent des précisions sur la position de chaque COREVIH.

- A noter les faibles valeurs d'écart-types pour les critères « **observance prévisible** » (0,05) et « **génotype de résistance** »(0,08), qui traduisent une forte homogénéité entre les centres.
- Les **recommandations YENI** font partie ici des critères « très importants ».

3.2.2. Analyse des critères par COREVIH :

3.2.2.1 Niveau de pertinence des critères :

Sur les diagrammes suivants est représentée en fonction de la COREVIH la proportion de praticiens qui qualifie de pertinent chaque critère proposé lors de son choix thérapeutique.

➤ Critères relatifs aux modalités de prise et galénique :

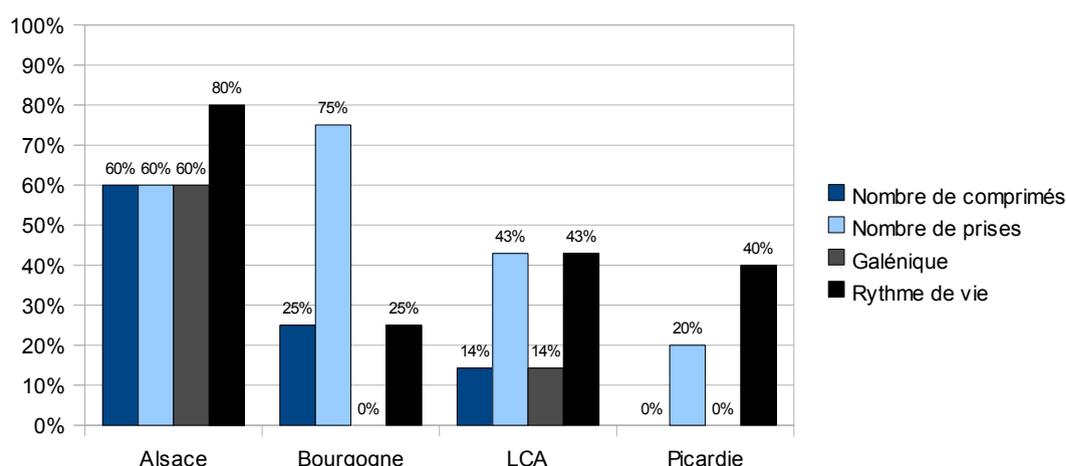


Figure 9 : pertinence des critères relatifs aux modalités de prise et galénique en fonction de la COREVIH chez la femme enceinte.

- L'Alsace est le seul centre où une majorité de praticiens est soucieuse du **nombre de comprimés**(60%), du **nombre de prises** (60%), de la **galénique** (60%) et du **rythme de vie** (80%).
- En Bourgogne le **nombre de prises** reste le seul critère jugé pertinent par la majorité (75%).

- En LCA, le **nombre de prises** (43%) et l'**adaptation au rythme de vie** (43%) restent pertinents aux yeux de 3 praticiens sur 7.
- La Picardie est le centre le plus détaché de ces critères, notamment face au **nombre de comprimés** (0%), **nombre de prises** (20%) et **galénique** (20%).

➤ Critères relatifs au patient et son traitement :

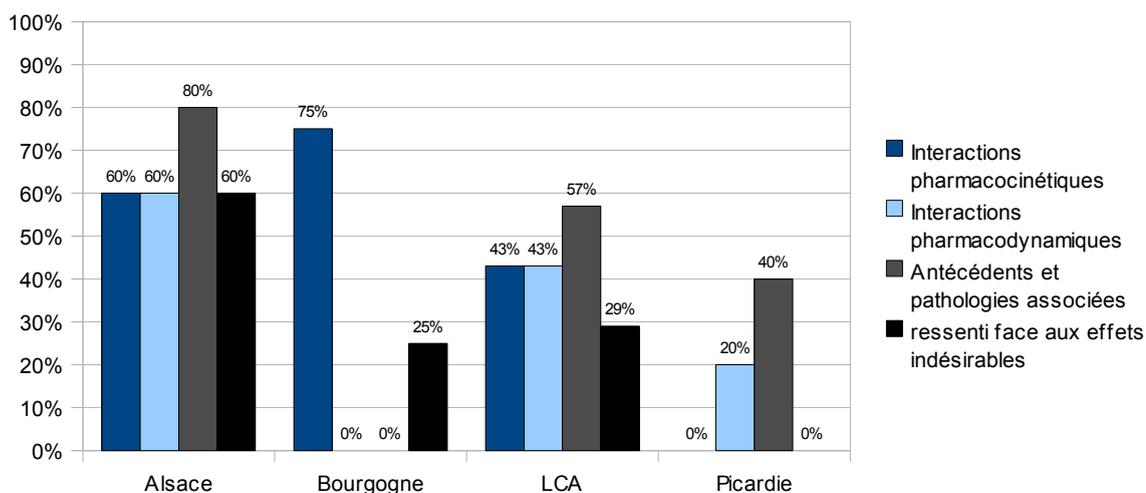


Figure 10 : pertinence des critères relatifs au patient et à son traitement en fonction de la COREVIH chez la femme enceinte.

- L'Alsace est le seul centre où la majorité est soucieuse du risque d'**interactions** (60%), des **antécédents et pathologies associées** (80%) et du **risque de survenue d'effets indésirables** (60%).
- La Bourgogne se préoccupe pour 75% des **interactions pharmacocinétiques** et pour seulement 25% du **risque d'apparition d'effets indésirables**.
- La Picardie est détachée du risque de survenue d'**effets indésirables** (0%).

➤ Critères relatifs à l'observance et génotype de de résistance :

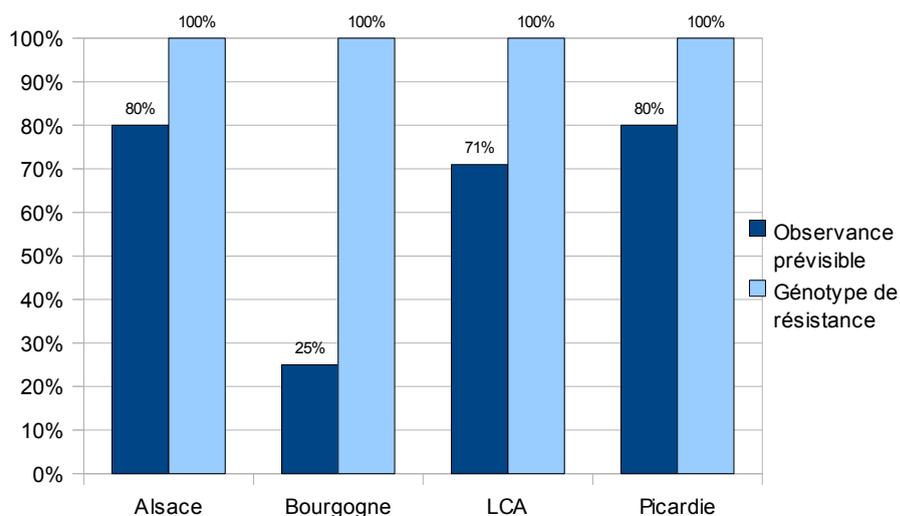


Figure 11 : pertinence des critères relatifs à l'observance prévisible et génotype de résistance en fonction de la COREVIH chez la femme enceinte.

- La pertinence du **génotype de résistance** fait l'unanimité auprès des praticiens de chaque centre (100%).
- En revanche le **niveau d'observance prévisible** ne semble préoccuper que 25% en Bourgogne, contre une grosse majorité au sein des autres régions.

➤ Critères relatifs aux sources externes :

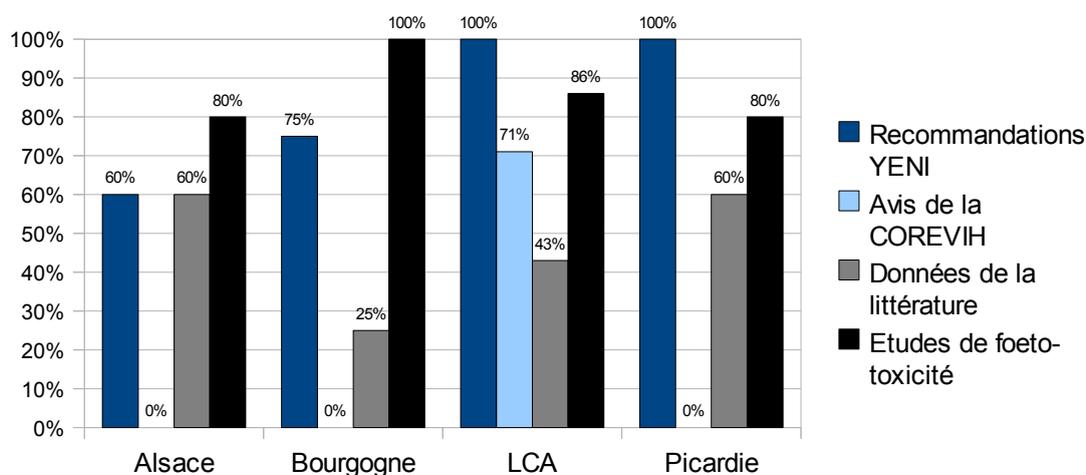


Figure 12 : pertinence des critères relatifs aux sources externes en fonction de la COREVIH chez la femme enceinte.

- Les **recommandations YENI** intéressent la majorité de praticiens en Alsace (60%) et Bourgogne (75%), en plus de la totalité en LCA (100%) et Picardie (100%).
- L'**avis de la COREVIH** n'est sollicité qu'en LCA pour 71%.
- Les **études de foeto-toxicité** préoccupent une forte majorité en Alsace (80%), LCA (86%), Picardie (80%), en plus de la totalité en Bourgogne (100%).

3.2.2.2. Hiérarchie des critères en fonction de la COREVIH :

➤ COREVIH Alsace :

	Critères	Moyenne pondérée	Écart-type
1 ^{er} critère	Génotype de résistance	0,7	0,42
2 ^{ème} critère	Recommandations YENI	0,5	0,14
3 ^{ème} critère	Études de foeto-toxicité	0,5	0,71
4 ^{ème} critère	Rythme de vie	0,5	0,71
5 ^{ème} critère	Niveau d'observance/Antécédents	0,4	0,57

Tableau 15: hiérarchie des critères au sein de la COREVIH Alsace chez la femme enceinte.

➤ COREVIH Bourgogne :

	Critères	Moyenne pondérée	Écart-type
1 ^{er} critère	Génotype de résistance	0,87	0,23
2 ^{ème} critère	Études de foeto-toxicité	0,47	0,42
3 ^{ème} critère	Recommandations YENI	0,4	0,4
4 ^{ème} critère	Niveau d'observance	0,33	0,58
5 ^{ème} critère	Rythme de vie	0,27	0,46

Tableau 16: hiérarchie des critères au sein de la COREVIH Bourgogne chez la femme enceinte.

➤ COREVIH LCA :

	Critères	Moyenne pondérée	Écart-type
1 ^{er} critère	Recommandations YENI	0,6	0,46
2 ^{ème} critère	Génotype de résistance	0,66	0,25
3 ^{ème} critère	Niveau d'observance	0,43	0,37
4 ^{ème} critère	Avis de la COREVIH	0,37	0,47
5 ^{ème} critère	Études de foeto-toxicité	0,37	0,39

Tableau 17 : hiérarchie des critères au sein de la COREVIH LCA chez la femme enceinte.

- LCA est la seule région à positionner l'**avis de la COREVIH** dans ses 5 priorités.

➤ COREVIH Picardie :

	Critères	Moyenne pondérée	Écart-type
1 ^{er} critère	Génotype de résistance	0,8	0,2
2 ^{ème} critère	Recommandations YENI	0,72	0,23
3 ^{ème} critère	Études de foeto-toxicité	0,44	0,36
4 ^{ème} critère	Niveau d'observance	0,32	0,23
5 ^{ème} critère	Antécédents et pathologies associées	0,32	0,46

Tableau 18 : hiérarchie des critères au sein de la COREVIH Picardie chez la femme enceinte.

3.2.3. Femme enceinte dont la grossesse a été découverte sous traitement ARV :

	<u>Alsace</u>	<u>Bourgogne</u>	<u>Franche-comté</u>	<u>LCA</u>	<u>Picardie</u>
Modification du traitement en cours	0%	50%	0%	0%	0%
Association COMBIVIR+KALETRA systématique	0%	25%	0%	0%	20%
Interruption transitoire du traitement jusqu'au début 3^{ème} Trimestre	0%	0%	0%	0%	0%
Test génotypique systématique si traitement inefficace	100%	100%	100%	100%	80%
Grossesse = condition supplémentaire pour être plus vigilant	60%	75%	50%	71%	80%

Tableau 19 : étude des pratiques chez la femme enceinte sous traitement ARV en fonction de la COREVIH.

- En Bourgogne, la moitié des praticiens déclare modifier le traitement en cours chez une femme enceinte, mais ils n'apportent pas plus de précisions sur leurs pratiques.
- 1 praticien de Bourgogne (25%) et 1 de Picardie (20%) déclarent avoir systématiquement recours à l'association COMBIVIR+KALETRA.
- 1 prescripteur Bourguignon déclare ne pas réaliser systématiquement de test génotypique en cas de traitement inefficace.
- Une majorité de chaque centre considère qu'il faut être davantage vigilant face à un traitement chez une femme enceinte. D'autres se sont vus étonnés de cette question et déclarent montrer la même vigilance face à tout profil de patient.

3.2.4.Femme enceinte non traitée au moment de la grossesse :

3.2.4.1.Déficit immunitaire peu sévère :

3.2.4.1.1.Recours systématique à la ZIDOVUDINE au 3^{ème} trimestre :

	Alsace	Bourgogne	Franche-Comté	LCA	Picardie
Traitement systématique par AZT	0%	0%	25%	86%	80%

Tableau 20 : traitement systématique par AZT au 3^{ème} trimestre en cas de déficit immunitaire peu sévère en fonction de la COREVIH.

Seules 3 régions prescrivent de façon systématique la ZIDOVUDINE au 3^{ème} trimestre : majoritairement LCA (86%), Picardie (80%) et en plus faible proportion Franche-Comté (25%).

3.2.4.1.2.Traitement de première ligne en cas de déficit immunitaire peu sévère :

Lorsqu'on interroge les praticiens sur leur traitement de première ligne, on note:

- En Alsace :
 - **KIVEXA + KALETRA** en première ligne chez les 4 prescripteurs interrogés. Un seul de ces 4 propose une alternative **TELZIR boosté**.
 - L'introduction varie entre la 20^{ème} SA pour deux d'entre eux et la fin du 2^{ème} trimestre pour les 2 autres.
- En Bourgogne :
 - **COMBIVIR+KALETRA** ou **TRUVADA + REYATAZ/NORVIR** pour 2 prescripteurs. Les deux autres optent pour **COMBIVIR + KALETRA** (voire **ATAZANAVIR** pour l'un d'eux).
 - L'introduction se fait au milieu du 2^{ème} trimestre pour 2 praticiens, pas de précision concernant les deux autres.

- En FC :
 - **2 INTI (TRUVADA ou COMBIVIR) + 1 IP (KALETRA)** : les avis restent partagés quant à l'utilisation systématique de ZIDOVUDINE au 3^{ème} trimestre.
 - Introduction au 2^{ème} trimestre sans plus de précisions (au cours du 2^{ème} trimestre, 26^{ème} SA).

- En LCA :
 - **COMBIVIR + KALETRA** proposé par 5 prescripteurs (l'un d'eux propose une alternative par **KIVEXA + KALETRA**). Les deux autres praticiens ont répondu respectivement : **COMBIVIR + IP** et **COMBIVIR + VIRAMUNE**. La recherche de l'allèle B57-01 aura auparavant été effectuée en début de grossesse si recours à l'ABACAVIR.
 - Pour la majorité instauration au début du 6^{ème} mois.

- En Picardie :
 - **COMBIVIR + KALETRA** pour les 5 praticiens avec comme alternative **INVIRASE** proposée par l'un deux.
 - Introduction au début de 3^{ème} trimestre ou 26^{ème} SA (voire 20^{ème} SA si risque d'accouchement prématuré).

3.2.4.2. Cas d'un déficit immunitaire sévère :

3.2.4.2.1. Recours systématique à la ZIDOVUDINE au 3^{ème} trimestre :

	Alsace	Bourgogne	Franche-Comté	LCA	Picardie
Traitement systématique par AZT	0%	0%	25%	29%	100%

Tableau 21 : traitement systématique par AZT au 3^{ème} trimestre en cas de déficit immunitaire sévère en fonction de la COREVIH.

- La prescription de ZIDOVUDINE est systématique en Picardie (100%).
- Elle n'est proposée systématiquement que par 1 praticien en Franche-Comté (25%) et 2 en LCA (29%).
- Alsace et Bourgogne n'y ont pas recours en routine.

3.2.4.2. Prescriptions de première ligne en cas de déficit immunitaire sévère :

- L'Alsace et la Franche-Comté proposent le même traitement qu'en cas de déficit immunitaire peu sévère.
- En Bourgogne, même traitement qu'en cas de déficit immunitaire peu sévère, seul différera le moment d'introduction (peu précisé par les praticiens).
- En LCA, on retrouve :
 - pour 4 praticiens **COMBIVIR + KALETRA**
 - **COMBIVIR + IP boosté** pour un prescripteur
 - le choix **COMBIVIR+KALETRA** ou **TRUVADA + KALETRA** pour un praticien (qui avait sollicité le recours à VIRAMUNE en cas de déficit immunitaire peu sévère). L'association à une IP permet de réduire rapidement la charge virale.
 - **COMBIVIR + KALETRA** ou **KIVEXA + KALETRA** pour le dernier.
- En Picardie, les prescripteurs restent très axés sur **COMBIVIR + KALETRA** avec :
 - 4 qui proposent en première ligne **COMBIVIR + KALETRA**
 - le 5^{ème} propose **COMBIVIR + IP boosté**.

4. Nature des traitements entre 2000 et 2009

Les travaux du Dr Sandrine HENARD relatifs à l'*Etude des Infections à VIH nouvellement découvertes entre 2000 et 2007 dans le Nord et l'Est de la France* complétée des rapports *Nouvelles séropositivités 2008 et 2009* analysent le profil de ces nouveaux patients, les évolutions quant aux traitements de première intention et ont permis de mettre en évidence des disparités géographiques au sein des COREVIH du Nord et de l'Est de la France quant au choix de ces traitements. Les résultats que nous allons exploiter sont exposés ci-dessous. Les données ont été recueillies au moyen du logiciel Stata version 9.2 (StataCorp LP, College station, USA).

Ces données seront ensuite corrélées aux résultats de l'étude issus du remplissage des questionnaires.

En termes d'effectifs, la participation était respectivement de 5 pour COREVIH Alsace, 5 pour COREVIH Bourgogne, 4 pour COREVIH Franche-Comté, 7 pour COREVIH Lorraine-Champagne-Ardennes et 5 pour le COREVIH Picardie.

4.1. Chez le patient naïf :

4.1.1. Nature des traitements de première ligne en 2009 en fonction de la COREVIH :

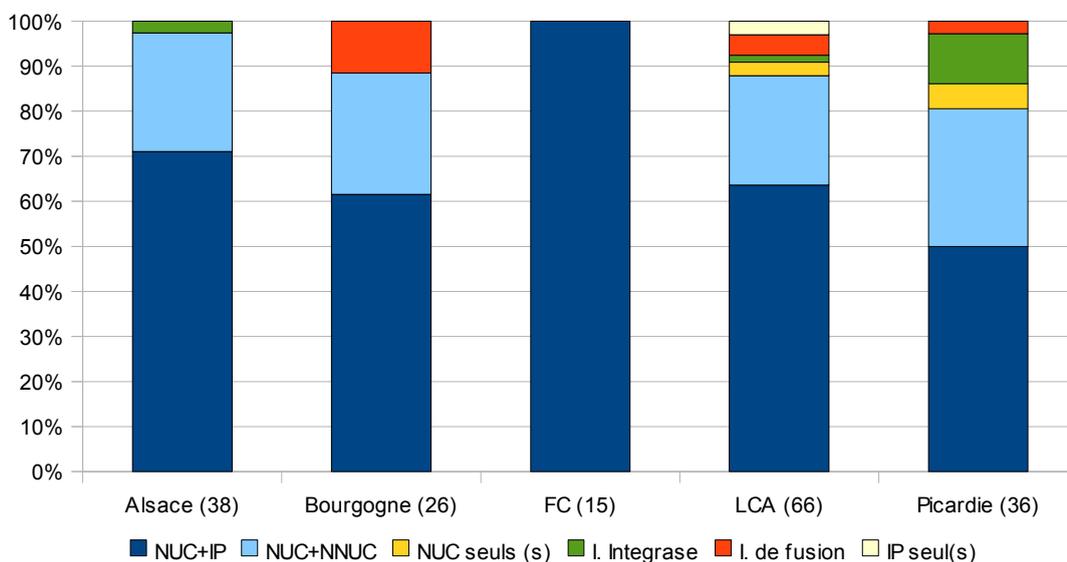


Figure 13 : nature des traitements de première ligne en 2009 en fonction de la COREVIH.

Après analyse de la nature des traitements en 2009, selon les COREVIH, on note un recours exclusif à **2INTI+1IP** en Franche-Comté, les autres régions sont partagées entre **2INTI + 1IP** et **2INTI et 1INNTI** en proportion variable; Alsace, LCA et Picardie ont eu recours à un schéma de type **2INTI +Inhibiteur d'intégrase**.

- En Alsace (38 patients), les prescriptions se partagent grossièrement entre $\frac{3}{4}$ **2INTI+IP** (71%) et $\frac{1}{4}$ **2INTI+INNTI** (26%).

Les INTI prescrits dans ces trithérapies sont essentiellement **KIVEXA** (39%) et **TRUVADA** (44%).

Les IP prescrits sont essentiellement **KALETRA** (30%), **REYATAZ** (22%) et **PREZISTA** (37%).

A noter le recours à **ATRIPLA** (5,3%) et **ISENTRESS** (2,6%).

- En Bourgogne (26 patients), les prescriptions se répartissent en trithérapies **2INTI+IP** pour 62%, **2INTI+INNTI** pour 27% et **2INTI+Inhibiteur d'intégrase** pour 11,5%.

Parmi les INTI prescrits dans ces trithérapies, on relève une forte majorité de **TRUVADA** (88,5%).

Parmi les IP prescrits en trithérapie on note essentiellement **REYATAZ** (80%).

On ne recense que du **SUSTIVA** (100%) dans le choix de l'INNTI en trithérapie.

- En Franche-Comté (15 patients), on note un recours exclusif à **2INTI +IP**.

Les INTI prescrits sont principalement **TRUVADA** (87%).

Le choix de l'IP est partagé majoritairement entre **KALETRA** (27%), **REYATAZ** (20%) et **PREZISTA** (40%).

- En LCA (66 patients), les prescriptions sont assez variées mais respectent fréquemment le schéma **2INTI+IP** (64%) et **2INTI+INNTI** (24%).

Le choix des INTI en trithérapie est **TRUVADA** à 93%.

Le choix de l'IP en trithérapie diffère entre **KALETRA** (37%), **REYATAZ** (22%) et **PREZISTA** (41%).

Concernant les prescriptions d'INNTI en trithérapie, on opte davantage pour **SUSTIVA** (73%), contre seulement 27% pour **VIRAMUNE**.

A noter le recours à un schéma associant **FUZEON** (4,5%), **ISENTRESS** (1,5%) et le recours à **ATRIPLA** (3%).

- En Picardie (36 patients), on note 30% de schémas **2INTI+INNTI** (soit plus que dans les autres régions) contre seulement 50% de schémas **2INTI+IP**.

Le choix des INTI (quelque soit la trithérapie) s'oriente surtout vers **TRUVADA** (61%).

Parmi les INNTI prescrits on retrouve essentiellement **VIRAMUNE** (82%).

Parmi les IP prescrits on note essentiellement **KALETRA** (35%) et **REYATAZ** (59%).

A noter le recours à **ATRIPLA** (2,8%) et **ISENTRESS** en trithérapie (11%).

4.1.2. Évolution des combinaisons d'ARV entre 2000 et 2009 :

4.1.2.1.COREVIH Alsace :

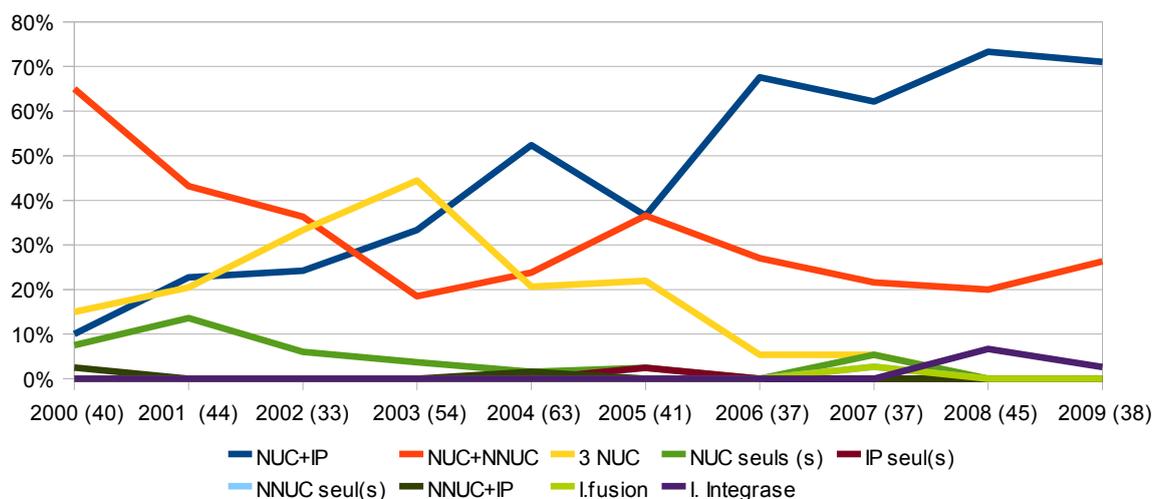


Figure 14 : évolution de la nature des traitements de première ligne en Alsace entre 2000 et 2009.

- Depuis 2005, les prescriptions d'INNTI ont diminué au profit des IP.
- On note un recours aux inhibiteurs d'intégrase depuis 2008.
- Le recours à 3NUC a été modérément sollicité jusqu'en 2006.

4.1.2.2..COREVIH Bourgogne :

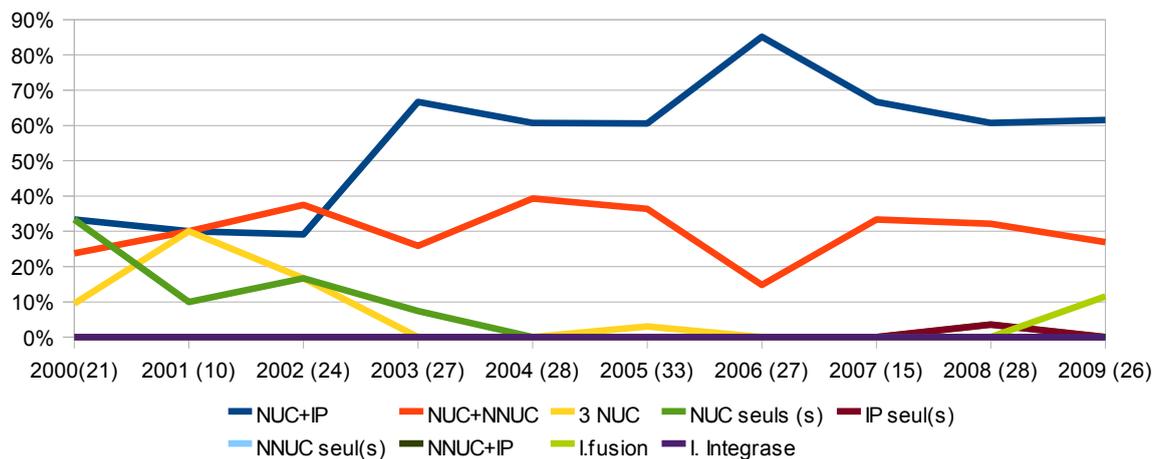


Figure 15 : évolution de la nature des traitements en première ligne en Bourgogne entre 2000 et 2009.

- Depuis 2002, la priorité est donnée aux IP.
- Le rapport IP/INNTI a évolué ces dernières années; il a été le plus important en 2006.

4.1.2.3.COREVIH Franche-Comté :

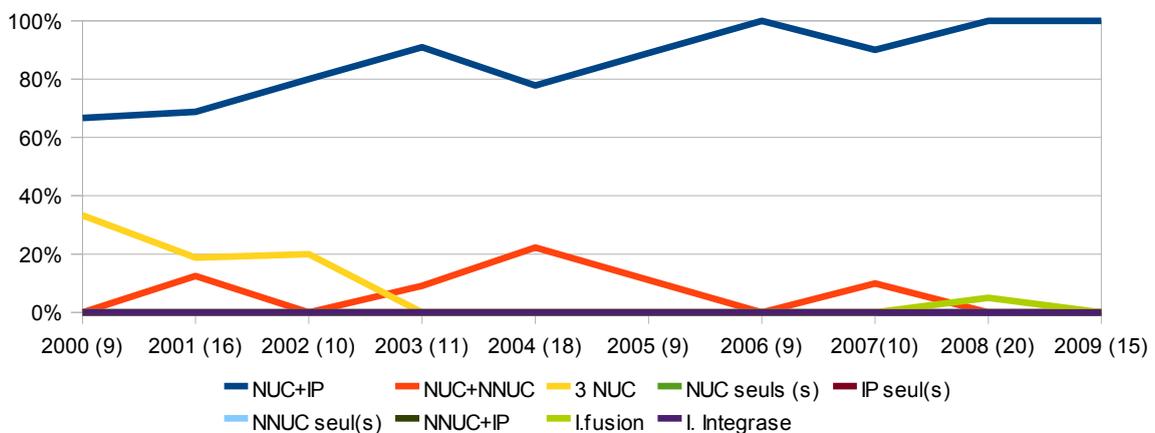


Figure 16 : évolution de la nature des traitements de première ligne en Franche-Comté entre 2000 et 2009.

- Depuis des années, la priorité est donnée aux trithérapies 2INTI +IP (très peu de recours aux INNTI à la différence des autres régions).
- Depuis 2008, on tend à exclure les autres trithérapies au profit d'une seule combinaison : 2INTI+IP.

4.1.2.4.COREVIH LCA :

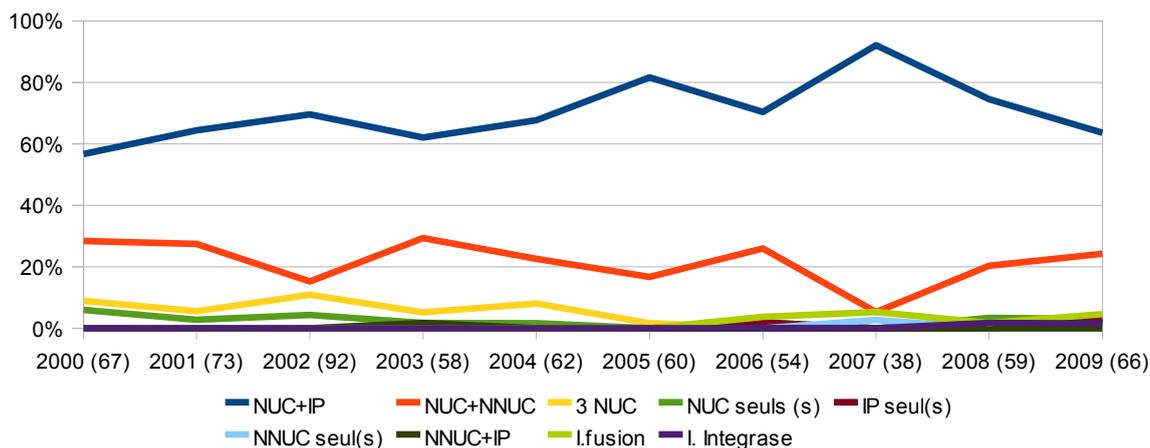


Figure 17 : évolution de la nature des traitements de première ligne en LCA entre 2000 et 2009.

- En LCA, on privilégie le schéma 2INNTI+IP depuis des années.
- Les prescriptions d'INNTI en trithérapie sont moins nombreuses qu'en Alsace, Bourgogne et Picardie.

4.1.2.5.COREVIH Picardie :

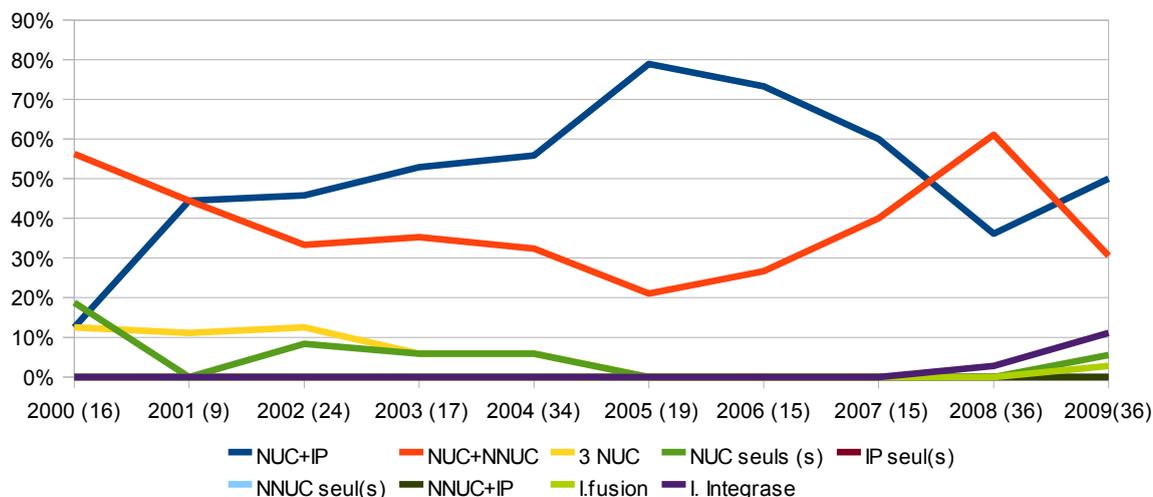


Figure 18 : évolution des traitements de première ligne en Picardie entre 2000 et 2009.

- La Picardie est très axée INNTI en trithérapie; les prescriptions d'IP ont diminué jusqu'en 2008 (seulement 36%). En 2008 on recense 61% de prescriptions d'INNTI.
- Les **inhibiteurs d'intégrase** sont prescrits depuis 2008.

4.1.3. Nature des prescriptions par COREVIH de 2000 à 2009 :

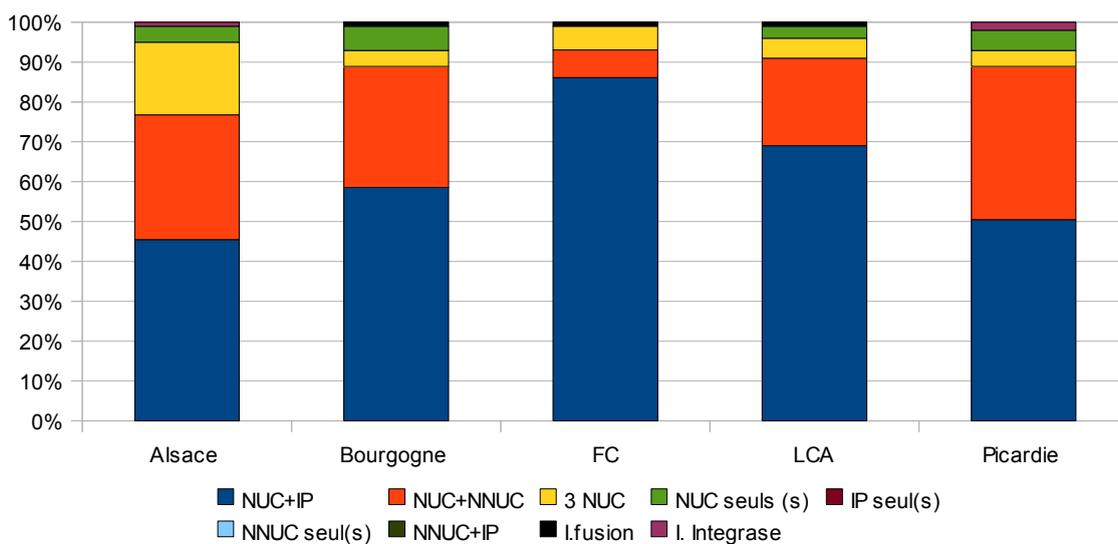


Figure 19: nature des traitements de première ligne en fonction de la COREVIH entre 2000 et 2009.

- Depuis 2000, le recours aux IP est le plus fréquent en Franche-Comté (87%) et en LCA(69%).
- Picardie est la région qui a prescrit le plus d'INNTI (38%).
- En Alsace, d'autres combinaisons, notamment 3NUC (18%) ont été recensées quantitativement au cours des dix dernières années.

4.2..Chez la femme enceinte :

Ci-dessous sont exposées par centre les combinaisons d'ARV prescrites de 2000 à 2009. Les résultats sont exposés par nombre de patients.

4.2.1.COREVIH Alsace :

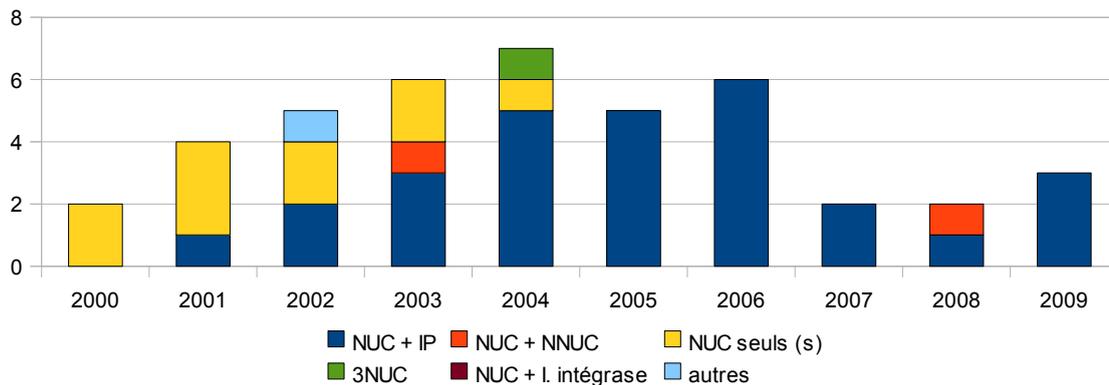


Figure 20 : nature des traitements chez la femme enceinte en Alsace entre 2000 et 2009.

- Les IP ont été introduits en 2001, pour être prescrits presque exclusivement dès 2005 : uniquement **VIRACEPT** jusqu'en 2005 et principalement **KALETRA** à partir de 2006.
- Les INTI associés se partagent entre **COMBIVIR** et **KIVEXA** (depuis 2006).
- Un recours à 1 INNTI en trithérapie a été recensé en 2003 (**VIRAMUNE**) et 2008 (**VIRAMUNE**).
- Jusqu'en 2004, on note un recours à des **NUC seuls (RETROVIR)**.

4.2.2.COREVIH Bourgogne :

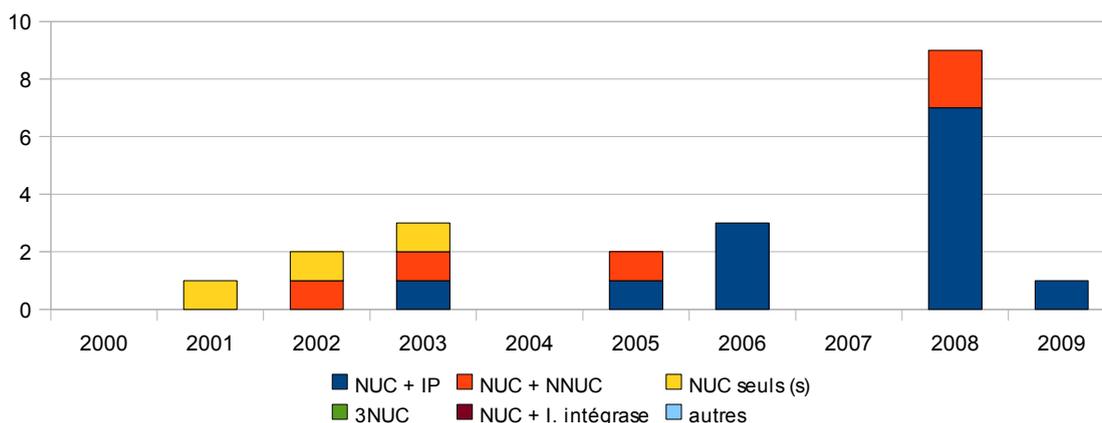


Figure 21 : nature des traitements chez la femme enceinte en Bourgogne entre 2000 et 2009.

- Le recours aux IP remonte à 2003 (uniquement **KALETRA**).
- Les INNTI conservent une certaine place, encore 2 patients en 2008.

- Les INTI prescrits sont **COMBIVIR** et **TRUVADA** (depuis 2006).
- Jusqu'en 2003, on note un recours à des **NUC seuls** (**COMBIVIR** ou **RETROVIR**).

4.2.3. COREVIH FC :

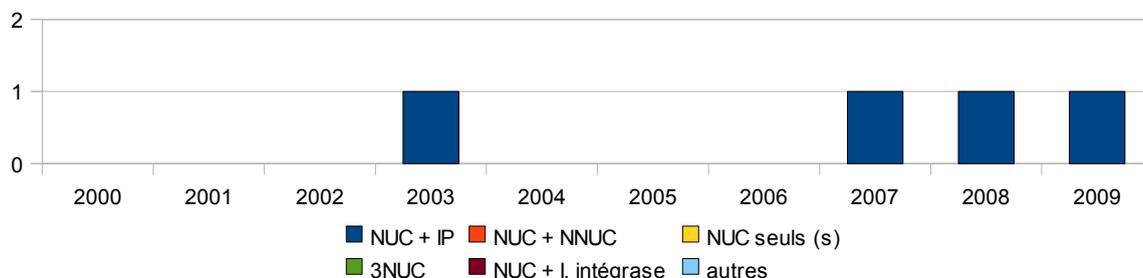


Figure 22 : nature des traitements chez la femme enceinte en FC entre 2000 et 2009.

- Seuls des IP ont été recensés (**KALETRA+++**) voire **TELZIR**.

4.2.4. COREVIH LCA :

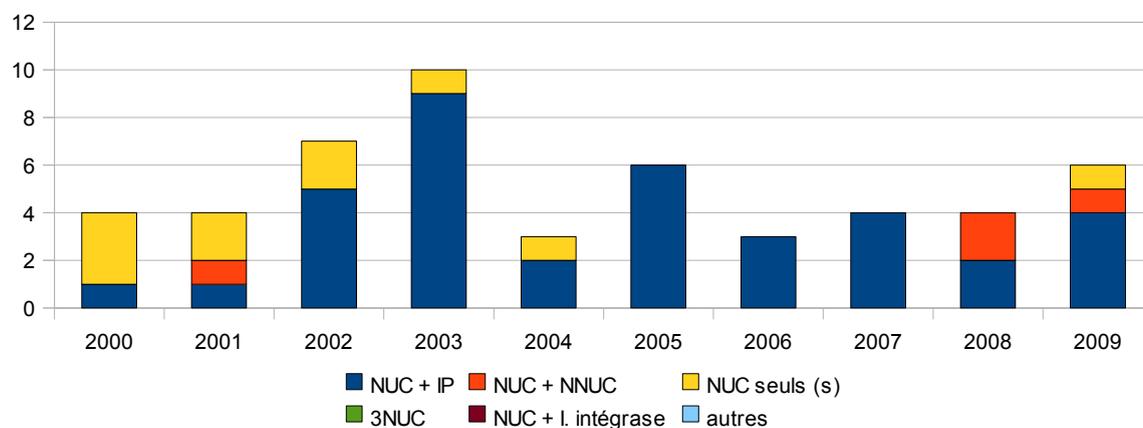


Figure 23 : nature des traitements chez la femme enceinte en LCA entre 2000 et 2009.

- Les IP sont prescrits depuis 2000 et plus majoritairement depuis 2002 (**VIRACEPT** jusqu'en 2005, **KALETRA** depuis 2002, et **PREZISTA** en 2009).
- Les INTI sont exclusivement **COMBIVIR**.
- On relève des prescriptions d'INNTI en 2001, 2008 et 2009.
- Jusqu'en 2004 et en 2009, on recense des **NUC seuls** (**COMBIVIR** ou **RETROVIR**).

4.2.5. COREVIH Picardie :

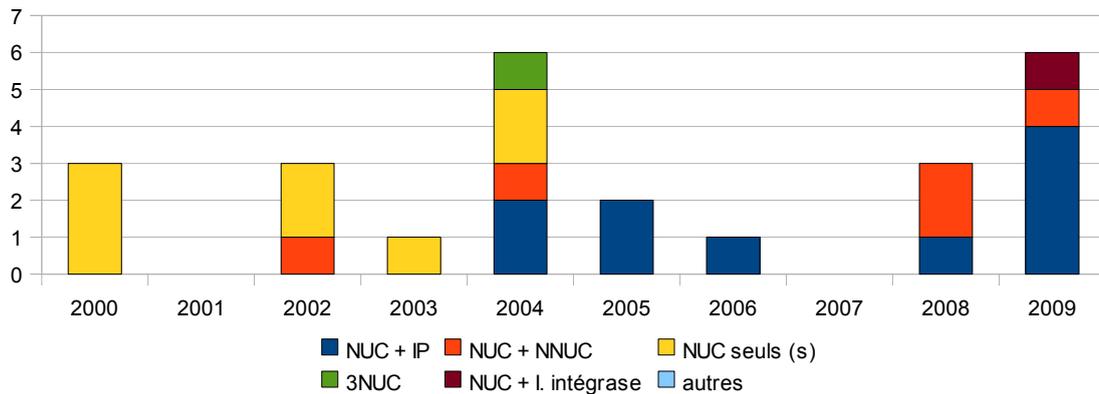


Figure 24 : nature des traitements chez la femme enceinte en Picardie entre 2000 et 2009.

- Les combinaisons sont plus variées que dans les autres centres.
- Les IP sont prescrits depuis 2004 (uniquement **KALETRA**).
- Parmi les INNTI prescrits (2002, 2004, 2008 et 2009), on recense du **SUSTIVA** à 80% et **VIRAMUNE** à 20%.
- Les INTI associés sont majoritairement **COMBIVIR**, et en plus faible proportion **TRUVADA**.
- Les **NUC seuls** ont été prescrits jusqu'en 2004 (**RETROVIR** +++, **COMBIVIR**).
- On note un recours à **ISENTRESS** en 2009.

5. Discussions

5.1. Patient naïf :

5.1.1. Analyse des critères toutes les COREVIH confondues :

- Les praticiens attachent beaucoup d'importance à la réalisation de **tests génotypiques** (100%), et au **niveau d'observance prévisible du patient** (91%).
Ces résultats ne nous surprennent pas; nous savons bien que l'apparition de résistance est une des causes principales d'échec thérapeutique et l'observance, une des clés du succès virologique et immunologique (*figure 1*).
- A l'inverse, la **galénique** (18%) et l'**avis de la COREVIH** (14%) ont très peu d'influence. Le rôle de la COREVIH est variable d'un centre à l'autre (*figure 1*).
- Les avis sont partagés quand à la portée du **rapport YENI** (64%) : **tous les centres ne se basent pas préférentiellement sur ces recommandations** (*figure 1*).
- Le classement des 5 critères jugés les plus pertinents conforte les résultats énoncés ci-dessus : les **tests génotypiques** et le **niveau d'observance prévisible** sont *très importants* aux yeux des praticiens; les **recommandations YENI** et l'**avis de la COREVIH** sont respectivement jugés *moyennement* et *peu importants*. De plus ils présentent des avis très disparates en fonction des centres (*tableau 7*).

5.1.2. Analyse des critères par COREVIH :

5.1.2.1. COREVIH Alsace :

- Au cours des 9 dernières années, l'Alsace a grossièrement prescrit 45% d'INTI+IP, 31% d'INTI+INNTI et 18% de 3NUC (*figure 13*).
- C'est le seul centre où les **interactions pharmacocinétiques** (60%) et **pharmacodynamiques** (80%) sont pertinentes pour une majorité des praticiens. Le risque d'interactions moindre avec les INNTI qu'avec les IP peut justifier ces 31% de trithérapies INTI+INNTI (*figure 3*).

De plus la pertinence des effets indésirables relatifs aux IP : **lipodystrophie** (80%), **complications cardiovasculaires** (80%), **anomalies glucido-lipidiques** (80%) peut faire préférer un INNTI plutôt qu'un IP (*figure 4*).

- Jusqu'en 2006, le recours à 3NUC était fortement sollicité en Alsace; on compte depuis 2000 18% de prescriptions de 3NUC contre seulement 4% à 6% dans les autres régions (*figure 14*). Parmi ces trithérapies de 3 nucléosidiques on retrouve une forte proportion de COMBIVIR+VIREAD et une plus faible proportion de TRIZIVIR.
Les arguments des praticiens (éviction du risque d'interactions, facilité de prise, non-conservation au réfrigérateur et antagonisme de résistances) expliquent en partie la forte pertinence du **nombre de comprimés** (80%), **nombre de prises** (80%), **galénique** (60%), **interactions pharmaco-cinétiques** (60%) et **pharmacodynamiques** (80%), **niveau d'observance prévisible** (100%) et **génotype de résistance** (100%) (*figures 2, 3 et 5*).
- A noter le recours à ATRIPLA en 2009 (5%) qui offre l'avantage d'un meilleur confort de prise.
- Les INTI prescrits en 2009 se répartissent essentiellement entre KIVEXA (39%) et TRUVADA (44%).
 - l'accessibilité et la faisabilité de recherche de l'allèle HLA-B57*01 peuvent expliquer le fort recours à KIVEXA en Alsace.
 - l'inquiétude face au risque de **complication rénale** (60%) pour une bonne moitié des praticiens peut justifier le choix de KIVEXA plutôt que TRUVADA.
 - l'introduction conjointe d'ABACAVIR et d'un INNTI expose au risque de ne pas permettre l'identification du médicament responsable en cas de survenue d'une éruption cutanée ou syndrome d'hypersensibilité : le choix d'un IP sera favorisé en trithérapie avec KIVEXA.
- C'est la seule région qui ne classe pas le **niveau d'observance** dans ses 5 priorités (*tableau 9*). Cependant nous savons qu'une bonne observance passe par une diminution du nombre de prises et comprimés, une bonne tolérance du traitement (non-apparition d'effets indésirables).

- Leurs pratiques ne font pas défaut aux **recommandations YENII** cependant seulement 40% le jugent pertinent. L'**avis de la COREVIH** n'intervient pas dans le choix thérapeutique (*figure 6*).
- Les **données de la littérature** tiennent une influence auprès de 60% des praticiens, soit davantage que le YENI (*figure 6*). Leur choix thérapeutique est davantage influencé par ces sources littéraires mentionnant l'efficacité, la tolérance et le confort de prise des ARV.
- L'Alsace semble très sensible au confort du patient et prend soin d'intégrer les contraintes de prises, les contraintes liées au traitement et la bonne tolérance avant tout lors de son choix thérapeutique.

5.1.2.2.COREVIH Bourgogne :

- La proportion d'IP et INNTI prescrits entre 2000 et 2009 est respectivement de 58% et 30%. Depuis 2005, la faveur est donnée aux IP plutôt qu'aux INNTI.
A noter les prescriptions d'ISENTRESS (11,5%) (*figures 13 et 19*).
- Les contraintes de prises : **nombre de comprimés** (60%), **nombre de prises** (80%) et **rythme de vie** (80%) ressortent comme les critères les plus pertinents (*figure 2*) et justifient un fort recours à **TRUVADA** (88,5%), **SUSTIVA** (100% des INNTI prescrits) et **REYATAZ** (80% des IP prescrits) qui offrent le confort d'une monoprise quotidienne.
- 60% jugent pertinent le risque **d'apparition d'effets indésirables** (*figure 4*). Rappelons que **TRUVADA** présente une meilleure tolérance que **COMBIVIR** en plus d'une meilleure efficacité immunologique et virologique chez le naïf, à 48 semaines si CV<400 copies/mL (55); **REYATAZ** présente moins de troubles digestifs que **KALETRA**.
- **REYATAZ** engendre moins de troubles lipidiques que **KALETRA** (44) : cela peut jouer en sa faveur pour les 40% des praticiens préoccupés par le risque **d'anomalies glucido-lipidiques** (*figure 4*).

- Les **antécédents et pathologies associées** préoccupent 60% des praticiens (*figure 3*) et peuvent orienter le traitement vers un INNTI (**SUSTIVA**) ou un IP (**REYATAZ**) en fonction du terrain.
- C'est le centre le plus détaché des données externes (**rapport YENI** : 20%, **avis de la COREVIH** : 0%) bien que la majorité des traitements proposés soit concordante avec les recommandations. Cependant on note en 2009 un recours à **TRUVADA+FUZEON** qui n'obéit pas au rapport YENI (*figures 6 et 19*).
- C'est le seul centre où le **génotype de résistance** (60%) et l'**observance prévisible** (80%) ne font pas l'unanimité auprès des prescripteurs (*figure 5*).
- C'est d'ailleurs la seule région qui ne fait pas du génotype de résistance une de ses 5 priorités (*tableau 10*), elle laisse place à un traitement plus adapté au patient en termes de tolérance, confort de prise et adaptation au terrain du patient.
- On retrouve une certaine homogénéité au sein de leurs prescriptions.

5.1.2.3.COREVIH Franche-Comté :

- Le centre n'a pas sélectionné de critères mis à part celui de l'**avis de la COREVIH**.
- En effet, la prescription du premier traitement est protocolisée (2INTI+IP) et intègre les recommandations nationales ainsi que plusieurs items du questionnaire. Leur appui sur l'**avis de la COREVIH** est total. On a ici l'exemple d'une homogénéisation des pratiques imposée par le chef de service, et validée par la COREVIH. Ceci explique le recours exclusif au schéma 2INTI+IP en 2009 (*figure 19*).
- Dans les années antérieures, la priorité était donnée aux IP, mais laissait parfois place à d'autres schémas thérapeutiques (*figure 16*).
- Parmi les IP prescrits : on note une forte proportion de **PREZISTA** (40%).

Rappelons que l'étude ARTEMIS révèle que l'adhérence suboptimale de **DARUNAVIR/r** n'a pas d'effet significatif sur la réponse virologique par comparaison aux patients adhérents à la différence de **LOPINAVIR/r** (53). De plus il est associé à moins de troubles digestifs et d'anomalies lipidiques que **KALETRA**.

5.1.2.4.COREVIH LCA :

- Les prescriptions sont très variées et résultent du libre choix du praticien.
- Là encore, les contraintes de prises : **nombre de comprimés** (71%) et **nombre de prises** (86%) sont très pertinentes aux yeux des praticiens (*figure 2*) et justifient un fort recours à **TRUVADA** depuis plusieurs années voire d'**ATRIPLA** en 2009.
- Un praticien se soucie de la galénique (14%) (*figure 2*). Est-ce lié à la conservation des capsules de **NORVIR** au réfrigérateur?
- Tant que possible le recours aux **IP** est favorisé depuis des années (*figures 13 et 17*) : son choix sera fonction des avantages/inconvénients de chaque molécule de la classe (profil lipidique, lipodystrophie, effets indésirables). En 2009, le choix de l'IP se partage entre **PREZISTA** (41%), **KALETRA** (37%) et **REYATAZ** (22%).
- La proportion de trithérapies INNTI par rapport à IP est restée quasiment constante ces 9 dernières années (*figure 17*). Le choix de l'INNTI se fait plutôt au profit de **SUSTIVA**. Il n'y a pas de différence significative en termes d'efficacité entre **SUSTIVA** et **VIRAMUNE**; l'intérêt porte sur une plus faible proportion de réactions cutanées et troubles hépatiques en plus d'une seule prise quotidienne pour **SUSTIVA** (le ressenti des **effets indésirables** préoccupe 57% des praticiens et le **nombre de prises** 86%) (*figures 2 et 4*).
- Le choix de des INTI s'oriente essentiellement vers **TRUVADA** (93%). En effet la recherche longue et onéreuse de l'allèle HLA-57*01 n'incite pas aux prescriptions de **KIVEXA** en LCA.

- LCA est très attachée aux **recommandations nationales** (100%) (*figure 6*), ses praticiens le considèrent comme un référentiel.
- La préoccupation des **interactions pharmacocinétiques** (57%) et **pharmacodynamiques** (43%) (*figure 3*) peuvent justifier dans certains cas un recours aux INNTI.
- C'est aussi le seul centre où on retrouve des praticiens qui prennent en compte l'**avis de la COREVIH** (43%) (*figure 6*). En effet, l'**avis de la COREVIH** n'est pas systématique, mais les praticiens peuvent le solliciter dans la cadre d'une prise en charge « compliquée » (multirésistances, exigences particulières...). De plus, ils le placent en 5^{ème} position des critères les plus pertinents (*tableau 11*).
La 3^{ème} mission de la COREVIH (améliorer continuellement la prise en charge) ne suit pas les mêmes directives d'un centre à l'autre.
- Contrairement à l'Alsace et la Picardie (100%), le **génotype de résistance** n'est pertinent que pour 86% (*figure 5*).
- En LCA, on mise avant tout sur la sécurité du traitement ARV (analyse des résistances, assurance d'un bon niveau d'observance, précaution par rapport aux antécédents, respect des recommandations du groupe d'experts, voire l'avis de la COREVIH), en essayant de concilier confort et bonne tolérance pour le patient.

5.1.2.5.COREVIH Picardie :

- C'est la région qui a le plus recours aux prescriptions d'INNTI : 30% en 2009 (dont 83% de SUSTIVA) et 38% au cours des 9 dernières années (*figures 13 et 19*).
- L'introduction conjointe d'ABACAVIR et d'un INNTI expose au risque de ne pas permettre l'identification du médicament responsable en cas de survenue d'éruption cutanée ou de syndrome d'hypersensibilité. La Picardie étant « très INNTI », cela peut justifier le fort recours à **TRUVADA** (61%).

- Parmi les IP prescrits en trithérapie en 2009, on ne note qu'une très faible proportion de **PREZISTA**, à la différence de Alsace (37%), Franche-Comté (40%) et LCA (41%). Est-ce l'absence de données littéraires convaincantes qui joue en sa défaveur?
- Le **risque de lipodystrophie** (40%) est l'effet indésirable le plus préoccupant parmi ceux proposés (*figure 4*). Il peut être à l'origine d'une éviction des IP au profit d'autres classes, notamment les INNTI voire inhibiteurs d'intégrase.
- La pertinence du **rapport YENI** est de 80%. Les recommandations semblent donc avoir une certaine influence sur les prescriptions. Cependant, en 2009, on recense un recours à **ISENTRESS** en trithérapie (11%) non conforme à ces recommandations de première ligne (*figure 6*).
- Là encore, les praticiens sont unanimes quant à l'importance fondamentale des **tests de résistance (100%)** et du **niveau d'observance prévisible du patient (100%)**, classés en premier par les praticiens (*figure 5 et tableau 12*).

Conclusion :

La pertinence des critères relatifs aux **contraintes de prises**, aux **effets délétères imputables aux ARV**, aux **antécédents du patient** et aux **données externes** présente une variabilité inter-centre et intra-centre. Le choix des combinaisons d'ARV en sera directement influencé.

Bien que les **recommandations YENI** intègrent plusieurs des critères énoncés précédemment, peu nombreux sont les centres qui le considèrent comme un référentiel. D'un côté LCA où tous les praticiens en expriment la pertinence, de l'autre la Bourgogne, très détachée. Comment un référentiel validé au niveau national peut-il être à l'origine de telles disparités?

Nous pouvons également discuter du rôle de l'**avis de la COREVIH**. En effet, les régions Alsace, Bourgogne et Picardie n'en tiennent pas du tout compte alors que LCA s'y intéresse pour 43% des praticiens et qu'en Franche-Comté la COREVIH est systématiquement impliquée dans le choix du traitement de première ligne.

L'organisation des **COREVIH** est propre à chaque région, le mode de fonctionnement ayant souvent été instauré il y a plusieurs années. En effet le choix de présenter certains patients en COREVIH relève de chaque région.

Les prescriptions de **KIVEXA** (en Alsace notamment) peuvent s'expliquer par l'accessibilité et la faisabilité des tests de recherche de l'allèle HLA-B57*01.

En effet dans certaines régions (LCA), le coût et l'attente des résultats (3 semaines) de ces tests écartent la possibilité d'instaurer un traitement par **KIVEXA** et font préférer le recours à **TRUVADA**.

5.1.3.Réalisation d'un test génotypique systématique :

Rappelons les recommandations nationales (Rapport 2008, sous la Direction du Professeur YENI) :

« Il faut réaliser un test génotypique de résistance avant de commencer un traitement (...) et de fonder le choix du premier traitement en tenant compte de ces données.(...) Dans le cas où le test génotypique n'a pas pu être réalisé au moment de la découverte de l'infection, il est recommandé de le faire au moment de l'initiation du premier traitement, à la fois sur du plasma récent et sur l'échantillon le plus ancien disponible dans la plasmathèque. Cette recommandation est d'autant plus forte que le traitement initial comportera un INNTI. »

Au sein des COREVIH Alsace, Bourgogne, Franche-Comté, Picardie, ces recommandations sont respectées et réalisées par tous les prescripteurs interrogés.

En LCA, un des praticiens n'en réalise pas un à chaque prise en charge d'un nouveau patient car il n'est pas convaincu de l'intérêt coût/bénéfice.

Malgré cette exception, la réalisation de ces tests chez le patient naïf est une des recommandations 2008 suivie unanimement par tous les praticiens.

5.1.4. Recours aux associations de molécules :

Tous les centres ont répondu utiliser des associations de molécules. Seul un praticien de LCA a détaillé son utilisation. Il précise utiliser les molécules séparément dans un premier temps et prescrire des formes combinées dans le cas d'une bonne tolérance du patient.

Les formes simples ont laissé place aux formes combinées. Désormais, les molécules séparées permettent uniquement d'apprécier la tolérance ou de compléter une trithérapie.

5.1.5. Recours à une trithérapie composée de 3 INTI :

Le YENI recommande de n'avoir recours au schéma 3INTI uniquement dans certaines situations : « *Elle doit donc être réservée aux patients ayant une charge virale supérieure à 100 000 copies/ml, ayant une contre-indication à une trithérapie avec IP ou INNTI, et souhaitant bénéficier de la simplicité du TRIZIVIR®* » (d'après les rapports YENI 2008, 2006 et rapport DELFRAISSY 2004).

Cette trithérapie faisait partie des recommandations dans le rapport DELFRAISSY 2002.

En 2008 et 2009, aucune trithérapie de 3INTI n'a été recensée en première ligne de traitement. Sa prescription chez le naïf au Nord Est de la France remonte à 2005 et aux années antérieures.

Les arguments en faveur de ces 3INTI se recourent entre les centres et recourent ceux du YENI.

Cependant cette question est difficilement exploitable pour deux raisons : évolution des recommandations au fil des années et influence de l'ancienneté du praticien (un praticien exerçant depuis 15 ans se sera vu prescrire à plusieurs reprises des INTI en première ligne, à la différence d'un praticien fraîchement diplômé).

5.1.6. Recours à l'immunothérapie :

Parmi tous les praticiens interrogés seul un en Bourgogne déclare avoir recours au protocole IL-2, sans apporter davantage de précisions.

Rappelons que cette méthode n'est encore qu'en étude et n'a pas fait l'objet de recommandations nationales.

5.1.7. Impact de la visite médicale :

Selon la Charte de la visité médicale, « la visite médicale a pour objet principal d'assurer la promotion des médicaments auprès du corps médical et de contribuer au développement des entreprises du médicament.(...) Le délégué médical n'a pas à proposer aux médecins de ville ni aux médecins et pharmaciens hospitaliers de cadeaux en nature ou en espèces, ni à répondre à d'éventuelles sollicitations dans ce domaine émanant du professionnel de santé.(...) Le Comité économique des produits de santé arrête chaque année la liste des classes pharmaco-thérapeutiques, selon la nomenclature EPHMRA, pour lesquelles il estime qu'une réduction de la visite médicale est nécessaire.»(48)

Les avantages financiers et/ou matériels susceptibles d'être proposés par le visiteur médical peuvent amener le praticien à favoriser les prescriptions du médicament en question. Seule la déontologie du prescripteur fera foi lors de son choix thérapeutique.

Malgré l'importance sanitaire de l'infection VIH il existe un réel enjeu économique dont il ne faut pas négliger l'importance. Le CEPS prévoit l'intervention des visiteurs médicaux dans le but de promouvoir leur prescription. Ce sont donc essentiellement des nouveaux ARV et les ARV « reformulés » (nouvelle galénique, nouvelle indication, extension d'AMM) qui sont visés par cette visite médicale.

L'intérêt en termes de **connaissances** réside essentiellement en LCA (71%) et Picardie (80%), les autres régions sont moins convaincues (40%) (*figure 7*).

A noter qu'en Alsace les **données de la littérature** (60%) ont plus d'influence que l'intervention du visiteur médical (40%) (*figures 6 et 7*).

Les avis sur l'**aide à la prescription** du visiteur sont partagés et varient de 0% en Franche-Comté à 80% en Picardie (*figure 7*).

Rappelons que lors de son intervention, le visiteur évoque et expose des études disponibles dans les sources littéraires. Le praticien apprécie parfois cette présentation synthétique à défaut d'une lecture personnelle souvent très fastidieuse des données littéraires. La mise en avant des points forts de l'ARV présenté peut également influencer sa prescription.

Aussi les médecins et pharmaciens missionnés par les laboratoires peuvent exposer les études hors AMM réalisées. Ceci peut être une solution à la prise en charge d'un « cas difficile », facilement appréciable par certains praticiens.

Enfin les exigences spontanées d'un patient peuvent amener le praticien à prescrire un ARV récemment présenté et dont les avantages répondent à la requête du patient.

Cette source d'information tient donc sa place dans le choix thérapeutique de nombreux praticiens, notamment en Picardie. En Franche-Comté elle n'a aucune influence sur les prescriptions.

5.1.8. Réalisation de dosages d'INNTI et IP :

En Alsace, les praticiens s'étaient dit sensibles aux **effets indésirables** du traitement et conséquences des **interactions médicamenteuses** : ils sont les plus nombreux à réaliser des dosages dans ces deux situations (*tableau 6*).

Concernant les autres centres, les avis sont partagés quant à la réalisation de ces tests en cas de survenue d'**effets indésirables** ou suite à des **interactions médicamenteuses**.

Seulement 60% en Bourgogne et 50% en Franche-Comté réalisent un dosage en cas d'**échec thérapeutique** comme le préconise le rapport YENI, contre 100% dans les autres régions.

Le YENI recommande une mesure des concentrations d'INNTI ou IP dans les situations énoncées dans le questionnaire. Les avis diffèrent en fonction des centres et des situations.

Les deux régions qui s'étaient dites fidèles au YENI (LCA et Picardie) ne les réalisent pas systématiquement. **Bien que réalisables en pratique on peut s'interroger sur le coût et l'intérêt de ces dosages.**

5.2.Chez la femme enceinte :

5.2.1.Analyse des critères toutes les COREVIH confondues :

La réalisation d'un **test génotypique** est le seul critère qui fait l'unanimité auprès des praticiens (100%). Ils attachent aussi beaucoup d'importance aux **recommandations YENI** (86%) et à la **conduite d'études de foeto-toxicité** (86%) (*figure 8 et tableau 14*).

A l'inverse, la **galénique** (19%), l'**avis de la COREVIH** (24%) et le **nombre de comprimés** (24%) ont très peu d'influence (*figure 8 et tableau 14*).

Contrairement au patient naïf, les praticiens s'appuient davantage sur le rapport YENI chez la femme enceinte.

La prise en charge d'une femme enceinte semble beaucoup plus encadrée : d'abord par les **recommandations YENI** sur lesquelles une forte majorité des praticiens se base. Ensuite, les **données de la littérature** relatives à l'efficacité, la tolérance et avant tout la **foeto-toxicité** conditionnent fortement leur choix thérapeutique. Il y a moins de place ici pour le confort et les exigences du patient : on cherche avant tout une réduction maximale de la charge virale, évitant ainsi tout risque de transmission materno-foetale, et tout risque d'émergence de souches résistantes pouvant compromettre l'avenir des deux protagonistes. L'utilisation de molécules disposant d'**études de foeto-toxicité** à moyen et long recul est favorisée d'une manière générale.

5.2.2. Analyse des de la pertinence des critères en fonction de la COREVIH :

- On note une plus forte homogénéité des réponses au sein des centres.
- Au même titre que chez le patient naïf, le premier traitement est protocolisé en Franche-Comté et tient avant tout compte de l'**avis de la COREVIH** (100%). Ce qui explique un recours exclusif au schéma 2INTI+IP (*figure 22*).
Nous n'apporterons pas plus de précisions.
- La totalité des praticiens en LCA et Picardie s'appuient sur le **YENI** contre seulement 60% en Alsace et 75% en Bourgogne (*figure 12*). Il fait partie des 3 priorités majeures de tous les centres.
- LCA est le seul centre à considérer l'**avis de la COREVIH** pour 71% (*figure 12*) et à l'intégrer dans ses 5 priorités.
- L'Alsace est la seule région à attacher de l'importance pour une majorité d'entre eux au **nombre de comprimés** (60%), **nombre de prises** (60%) et **adaptation au rythme de vie** (60%); ce qui peut justifier son recours à **KIVEXA** à défaut de **COMBIVIR**.
Aussi le risque de **survenue d'effets indésirables** (60%) (*figure 9*) peut faire préférer le recours à KIVEXA.
- Le risque d'**interactions pharmacocinétiques** conserve une certaine pertinence en Bourgogne (75%) (*figure 10*). Ceci pourrait expliquer les 5 prescriptions d'INNTI au cours des 9 dernières années.
- La pertinence du **génotype de résistance** fait l'unanimité auprès des prescripteurs de tous les centres (*figure 11*) et justifie un fort recours aux IP (barrière génétique forte).
- La pertinence du **niveau d'observance** est variable d'un centre à l'autre (*figure 11*).

- Les **données de la littérature** influencent une majorité en Alsace (60%) et Picardie (60%) (*figure 12*) et peuvent justifier des prescriptions non « conformes » au YENI, à savoir KIVEXA en Alsace et ISENTRESS en Picardie.
- Malgré un semblant d'harmonie au sein des COREVIH, la position de chaque centre reste différente, notamment face à l'**observance**, les **antécédents et pathologies associées**. L'appui sur le **YENI** est variable mais reste un pilier pour une grande majorité.
- Au sein d'un même centre, on note des valeurs d'écart-types plus faibles chez la femme enceinte que chez le naïf, traduisant une plus forte homogénéité de la position des praticiens (*tableaux 8 à 12 et tableaux 14 à 18*).

5.2.3. Femme enceinte dont la grossesse a été découverte sous traitement ARV :

- L'association COMBIVIR+KALETRA n'est systématique que pour un prescripteur Bourguignon et un autre de Picardie (*tableau 19*).
Ce qui laisse supposer que d'autres critères sont pris en compte par les praticiens face à leur choix thérapeutique.
- Une majorité pour chaque centre se dit plus tentée de modifier un traitement inefficace du fait de la grossesse.
L'état gestationnel accroît leur vigilance face au traitement de première ligne.
Cependant cette question a suscité l'étonnement de plusieurs prescripteurs justifiant ne pas avoir de tentation face à un choix thérapeutique : le traitement doit être modifié si inefficace quelque soit la situation.

5.2.4.Femme enceinte non traitée à la découverte de la grossesse :

5.2.4.1.Cas d'un déficit immunitaire peu sévère :

5.2.4.1.1.Recours systématique à l'AZT au 3^{ème} trimestre :

- L'utilisation systématique de la ZIDOVUDINE (recommandée par le YENI) fait partie des pratiques courantes en LCA (86%) et Picardie (80%) (*tableau 20*) mais aucunement en Alsace et Bourgogne. Une fois de plus, LCA et Picardie confirment leur appui sur le YENI.

5.2.4.1.2.Traitement de première ligne :

- Picardie, Bourgogne et LCA sont très axées sur l'utilisation de l'association **COMBIVIR+KALETRA**. Recommandée au niveau national en première ligne, cette association offre pour avantages un fort recul d'utilisation, une bonne efficacité, une puissance virologique démontrée par les données épidémiologiques et une bonne tolérance.
- On s'étonne du choix du traitement ARV de première ligne chez la femme enceinte en Alsace : **KIVEXA + KALETRA**.

Les recommandations citent : « *l'initiation de l'ABACAVIR n'est pas recommandée en première intention en raison du risque de syndrome d'hypersensibilité, même s'il ne semble pas accru au cours de la grossesse; elle doit être précédée de la recherche de l'allèle HLA -B57.* »

Il peut être discuté, au vu des risques d'effets indésirables de choisir la **ZIDOVUDINE** (avec son risque de toxicité mitochondriale et d'anémie) ou l'**ABACAVIR** (et ses potentielles réactions d'hypersensibilités). L'association avec **LAMIVUDINE** est courante, de part sa bonne tolérance et la disposition de formes galéniques combinées.

Rappelons que l'Alsace a exprimé 100% de pertinence face au risque d'apparition de **toxicité mitochondriale**.

- Le **TELZIR** proposé comme alternative par un praticien Bourguignon ne fait pas partie des recommandations par manque de données suffisantes. Son confort de prise (1 comprimé + 1 capsule de NORVIR 2 fois par jour) et sa moindre toxicité sur les cellules graisseuses peuvent jouer en sa faveur.
- Le **REYATAZ** proposé en Bourgogne présente deux avantages en plus de sa bonne efficacité : sa prise unique quotidienne, et une plus faible fréquence d'apparition de troubles lipidiques (35). Cependant il n'apporte pas d'avantage clinique par rapport à **KALETRA** en termes d'efficacité virologique en première ligne de traitement.
Des études ont montré que l'exposition de l'**ATAZANAVIR** au 3^{ème} trimestre de grossesse est similaire à celle d'un état non-gestationnel (52).
Cependant aucune prescription de **REYATAZ** n'a été recensée en Bourgogne jusqu'en 2009 chez la femme enceinte.
- L'**INVIRASE** proposé en Picardie offre pour avantage une bonne tolérance (45); mais est responsable de plus d'échecs thérapeutiques que **KALETRA** (46).
- Une seule combinaison 2INTI+INNTI a été proposé en LCA. La **NEVIRAPINE** présente une large utilisation au niveau mondial. On évite ainsi tout risque d'intolérance au glucose médié par les IP. Cependant les risques de toxidermie/cytolyse hépatique/résistance peuvent limiter son utilisation.
- **TRUVADA** a l'avantage d'une monoprise quotidienne et présente une meilleure tolérance que **COMBIVIR**, ainsi qu'une meilleure efficacité immunologique et virologique chez le naïf. Cependant les données sont jugées insuffisantes chez la femme enceinte. Malgré les données de la littérature disponibles, il ne fait pas partie des recommandations 2008.

5.2.4.2.Cas d'un déficit immunitaire sévère :

5.2.4.2.1.Recours systématique à l'AZT au 3^{ème} trimestre :

- En LCA, les praticiens n'ont plus recours systématiquement à la ZIDOVUDINE (26%) contrairement à 100% en Picardie (*tableau 21*).

5.2.4.2.2.Prescriptions de première ligne :

- La combinaison **COMBIVIR + KALETRA** est encore plus sollicitée en cas de déficit immunitaire important.
- Les INNTI ont laissé place aux IP (centre LCA); le schéma de base est toujours 2INTI + IP boosté. Rappelons que les IP ont l'avantage de faire baisser rapidement la charge virale.
- Le choix des INTI est variable selon les COREVIH, passant de **KIVEXA** (Alsace), à **TRUVADA** (Bourgogne et Franche-Comté), à **COMBIVIR** (LCA, Franche-Comté, Picardie).
- Les arguments en faveur du choix dépendent du risque d'**apparition d'effets indésirables**, du **risque d'interaction**, des **modalités de prises** : ils sont COREVIH-dépendantes et prescripteurs-dépendantes.
- Le choix de l'IP diffère aussi en fonction des régions : **KALETRA** est en 1^{ère} ligne en Picardie et LCA; **REYATAZ** et **KALETRA** se côtoient en Alsace et Bourgogne; nous avons peu de précisions sur le choix de l'IP en Franche-Comté (**KALETRA** selon les données).

Dans ses travaux, le Dr Sandrine HENARD montrait que l'introduction de l'IP était COREVIH-dépendante.

- En LCA et Picardie les praticiens respectent scrupuleusement le YENI en favorisant le schéma **COMBIVIR+KALETRA**; en Bourgogne les avis sont partagés; en Alsace ils en sont beaucoup plus détachés.
- **Il serait légitime de se demander si cela fait suite aux directives du chef de service ou si c'est le résultat de convictions personnelles des prescripteurs.**

5.3.Limites de l'étude :

5.3.1.Participants :

Notre étude est relative aux prescriptions issues de 5 COREVIH du Nord et de l'Est de la France. La contribution de chaque centre en termes d'effectifs est variable; certains prescripteurs n'ayant jamais donné suite à ma proposition.

Aussi on note parfois une forte disparité des réponses au sein même d'un centre alors que nous n'avons interrogé qu'un échantillon de praticiens.

5.3.2.Période :

Cette étude avait déjà été proposée aux prescripteurs fin 2007 mais n'a été mise en place qu'à la rentrée 2009, période affectée par les épidémies de grippe A sur le territoire.

5.3.3.Méthode :

Chacun des deux questionnaires a été envoyé par mail ou par courrier aux participants. Nous nous sommes donc basés sur le recueil de réponses écrites pour notre étude. Nous n'avons pas pu, faute de temps et de disponibilité des praticiens faire une analyse "personnalisée" afin de développer certains points.

5.3.4. Interprétation des questionnaires :

Le support écrit des questionnaires et l'absence de discussion avec les praticiens peuvent amener à des divergences d'interprétation de certaines questions.

5.3.5. Retard au diagnostic (taux de CD4 au diagnostic $<350\text{mm}^3$) :

Nous ne tiendrons compte dans notre étude que des patients pris en charge dans les trois mois suivant le diagnostic.

Cependant il existe une population de patients non représentative de cette étude chez le patient naïf : celle pour qui le traitement ARV a dû être instauré de suite pour cause d'un déficit immunitaire sévère, souvent d'ailleurs après avoir été traités au préalable pour une affection opportuniste.

5.3.6. Évolution des recommandations :

Les combinaisons d'ARV prescrites ont évolué parallèlement aux recommandations YENI au cours des années. Le facteur temps peut donc biaiser l'interprétation des résultats si celle-ci ne se limite pas à une période précise.

6. Conclusion

Plus de vingt années se sont écoulées depuis l'apparition du premier antirétroviral. La qualité de vie et le pronostic des patients se sont nettement améliorés au fil des années en parallèle aux avancées thérapeutiques et à la profusion des données épidémiologiques. Malgré des prescriptions de première ligne très variées, la prise en charge du patient naïf et celle de la femme enceinte restent très codifiées. De nombreux déterminants interviennent dans le choix thérapeutique : ils sont relatifs aux modalités de prises, au terrain personnel du patient, aux sources externes, au niveau d'observance prévisible, au génotype de résistance, aux arguments du délégué médical...

Bien que ces déterminants soient sensiblement les mêmes au Nord et à l'Est de la France, la priorité et l'influence de chacun diffèrent d'une région à l'autre, et parfois même d'un praticien à un autre. En effet pour un même profil de patient, à taux de CD4 et charge virale similaires, le traitement de première ligne est COREVIH-dépendante et parfois même prescripteur-dépendant. Nous avons cependant un exemple de pratiques homogénéisées en Franche-Comté. L'expérience personnelle et professionnelle suffit-elle à justifier cette variabilité inter-prescripteur?

Aujourd'hui nous prenons conscience que certains praticiens s'appuient plus que d'autres sur le YENI bien que les prescriptions soient conformes à ces recommandations. Certains le considèrent comme une source d'informations et d'autres comme un référentiel. Quelles sont les limites de ce rapport ? Par quels moyens peut-on améliorer et homogénéiser la considération du YENI?

Enfin la troisième mission de la COREVIH, l'amélioration continue de la prise en charge et l'harmonisation des pratiques, n'est pas exploitée de manière semblable au sein des différentes COREVIH. La présentation de certains patients au moment de l'instauration du traitement ARV relève de la COREVIH. L'organisation et le fonctionnement de ces entités régionales sont donc propres à chaque région.

Certes il n'y a pas une seule façon de procéder mais de multiples laissant encore au praticien une certaine liberté dans ses pratiques et ses convictions. Est-il préjudiciable pour le patient d'homogénéiser la prise en charge ou au contraire de laisser libre cours aux opinions du prescripteur? Cette étude n'est pas exhaustive; d'autres déterminants de la prescription sont à rechercher et à étudier.

7. Références

1. HENARD S., *Etude des infections à VIH nouvellement découvertes entre 2000 et 2007 dans le Nord et l'Est de la France, 2008, 130 p.* thèse d'exercice médecine : Nancy 1.
2. HEIZ-VALLE Caroline, *Evolution des traitements antirétroviraux depuis 1999 et prophylaxie post exposition VIH : expérience du CHU de Nancy, 2004, 187 p.* Mémoire du diplôme d'études spécialisées de pharmacie hospitalière et des collectivités.
3. DOROZS P., *Guide pratique des médicaments*, Paris : Maloine, 2007 (Guides pratiques médicaux).
4. J-M. DARIOSECQ, A.-M. TABURET, P.M. GIRARD, *Posologie des antirétroviraux*, in *Infection VIH, Memento thérapeutique*, 9^e édition, Rueil-Malmaison : Doin, 2009, 470 p.
5. TRT-5, traitement antirétroviral, en ligne sur <http://www.trt-5.org/article132.html> (consulté le 6 octobre 2009).
6. MOUALA Christian, *Réflexions sur l'observance thérapeutique dans le cadre du Sida*. REMED, 2003, 27, p 7- 9.
7. YENI P., chap 6, traitement antirétroviral : *mise en place, surveillance et soutien à l'observance* in *Prise en charge des personnes infectées par le VIH : rapport 2008*. Paris, Flammarion medecine-sciences, 2008, 412 p.
8. TOURETTE-TURGIS C., REBILLON M., *Mettre en place une consultation d'observance aux traitements contre le VIH/Sida. De la théorie à la pratique*, Paris : Editions Comment Dire, 2002, 174 p.
9. Circulaire DGS-RI2/DHOS n^o E2-238 du 15 juin 2007 relative aux missions des établissements de santé en matière d'éducation thérapeutique et de prévention dans le champ de la sexualité chez les personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

10. GOUJARD C., BERNARD N., SOHIER N. et al. *Impact of a patient education program on adherence to HIV medication : a randomized clinical trial. J AIDS*, october 2003, 34 : 191-194.
11. SPIRE B., DURAN S., SOUVILLE M. et al. *Adherence to highly active antiretroviral therapies (HAART) in HIV-infected patients : from a predictive to a dynamic approach. Soc Sci Med*, 2002, 54 : 1481-1496.
12. PATERSON D.L., SWINDELS S., MOHR J. et al. *Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. Ann Intern Med*, 133 : 21-30.
13. Lettre aux prescripteurs du 20 mars 2003, *Toxicité mitochondriale des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse*, AFSSAPS.
14. [s.n.] *Abacavir + lamivudine + zidovudine*, la revue Prescrire, 2001, 21, 218, p 429.
15. WALMSLEY S., BERNSTEIN B., KING M., *Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection N Engl J Med*, 2002, 346, 26, p2039 -2046.
16. ADJALLA C., RABAUD C., GALLOISY M.C. et al, (4, 2001, Cannes), *Oxidative stress in HIV patients under protease inhibitor treatment*, Fourth International Conference on Nutrition and HIV Infection, [s.l] : [s.n], 2001.
17. VITTECOQ D., ESCAUT L., MONSUEZ J.J., *Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors*, Lancet , june 1998, vol 351, N°9120, p 1959.
18. WALKTY A., SMITH D., LOPKO B., KASPER K., *Severe skin rash associated with atazanavir*, Can J Infect Dis Med Microbiol 2009 Spring, 20(1), e10-e12.
19. KUMAR P.M., PATEL P., *Lamivudine for the treatment of HIV*, Expert opinion on Drug Metabolism and Toxicity, january 2010, vol 6, n°1, pp105-114.

20. PINTI M., SALOMONI P., COSSARIZZA A., *Anti-HIV drugs and the mitochondria*, Biochim Biophys Acta, 2006, 1757 (5-6), pp 700-707.
21. CARR A., MILLER J., LAW M., COOPER D.A., *A syndrome of lipoatrophy, lactic acidaemia and liver dysfunction associated with VIH nucleoside analogue therapy; contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome*. AIDS 2002, 14 : F25-F32.
22. CHENE G., ANGELINI E., COTTE L., et al, *Role of long-term nucleoside-analogue therapy in lipodystrophy and metabolic disorders in human immunodeficiency virus-infected patients*. Clin. Infect. Dis. 2002; 34 : 649-57.
23. DEPAIRON M., CHESSEX S., SUDRE P., et al. *Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals - focus on protease inhibitor therapy*, AIDS 2001; 15 : 329-34.
24. KNOX T.A., SPIEGELMAN D., SKINNER S.C., GORBACH S., *Diarrhea and abnormalities of gastrointestinal function in a cohort of men and women with HIV infection*, Am. J. Gastroenterol., 200; 95 : 3482-9.
25. PARIENTI J-J., VERDON R., *Névirapine et risque cardiovasculaire*, Med Mal Infect (2010).[sous presse].
26. MAUTRAIT C., RAOULT R., *Les interactions médicamenteuses*, 3ème Edition, Rueil-Malmaison : Wolters Kluwer france, 2008, 266 p.
27. *HIV-drug interactions*, [en ligne] disponible sur <http://www.hiv-druginteractions.org>.
28. *Interactions – analyse d'ordonnance*, [en ligne] sur <http://www.theriaque.org/>.
29. KAUL S., BASSI K., DAMLE B. et al, *Pharmacocinetik evaluation of the combination of atazanavir, enteric coated didanosine, and tenofovir disoproxil fumarate, for a once-daily antiretroviral regimen*. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Antivir Ther 43rd, 2003, 10 : 375-392.

30. TABURET AM., PIKETTY C., CHAZALLON C. et al, *Interactions between atazanavir/ritonavir and tenofovir in heavily pretreated HIV-infected patients*. Antimicrob Agents Chemot, june 2004, 48(6) : 2091 -2096.
31. DELAUGERRE C., MEYNARD J.L., MORAND-JOUBERT L., *Guide des résistances au cours de l'infection à VIH*, Issy-les-Moulineaux : Masson, 2005, 115 p.
32. GIROTTO, JENNIFER E., *Etravirine : a unique non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor for the treatment of HIV-1*, Formulary, mars 2010, vol 45, n°3, pp 78-83.
33. CAROLE E., *Surveillance biologique des patients traités par antirétroviraux*, Option Bio, 2009, (425).
34. KATLAMA Ch., GHOSN J., *VIH et Sida, Prise en charge et suivi du patient*, Paris : Elsevier Masson, 2008, 197 p.
35. SMITH K., PATEL P., FINE D. et al. *Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment*, AIDS, july 2009, vol 23,n°12, pp 1547-1556.
36. GOLDSMITH D.R., PERRY C.M., *Atazanavir*, Drugs, 2003, 63 : 1679 - 1693.
37. RIBERA PASCUET E., CURRAN A., *Current role of TENOFOVIR in clinical medicine*, Enferm Infec Microbiol Clin, june 2008, 26 suppl 8 : 45-54.
38. PORTSMOUTH S., SCOTT C., *The renaissance of fixed-dose combinations : COMBIVIR*. Ther Clin Risk Manag. 2007, August, 3(4), 579 : 583.
39. CHAPMAN T.M., PLOSKER G.M., PERRY C.M., *Fosamprenavir: a review of its use in the management of antiretroviral therapy-naive patients with HIV infection*, Drugs, 2004, 64 (18), 2101-24.

40. KILLINGLEY B., POZNIAK A., *The First once-daily single-tablet regimen for the treatment of HIV-infected patients*, *Drugs Today (Barc)*, jul 2007, 43(7) : 427 – 42.
41. GOICOECHEA M., BEST B., *Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil fumarate fixed-dose combination ; first-line therapy for all?*, *Expert Opin Pharmacother*, Feb 2007; 8(3) : 371-82.
42. EDEN A., ANDERSSON L.M., ANDERSSON O. et al, *Differential effects of efavirenz, lopinavir/r, and atazanavir/r on the initial viral decay rate in treatment naïve HIV-1-infected patients*, *AIDS Res Hum Retrovir*, may 2010, 26 (5), 533-40.
43. MURPHY R.L., BERZINS B., ZALA C. et al, *Change to atazanavir/ritonavir treatment improves lipids but not endothelial function in patients on stable antiretroviral therapy*, *AIDS*, 2010 mar, 24(6), 885-90.
44. *Synthèse d'avis de la Commission de Transparence, REYATAZ*, [en ligne] disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_882630/reyataz-atazanavir-inhibiteur-de-protease (consulté le 2 mai 2010).
45. LOPEZ-CORTES LF., VICIANA P., RUIS-VALDERAS R. et al, *Efficacy, safety and pharmacokinetic of once-daily boosted saquinavir (1500/100 mg) together with 2 nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors in real life: a multicentre prospective study*, *AIDS Res Ther*, 2010, mar, 17, 7:5.
46. European Public Assessment report of INVIRASE, [en ligne] disponible sur <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Invirase/058496en1.pdf> (consulté le 10 mai 2010).
47. GALLANT J.E., DE JESUS E., ARRIBAS J.R. et al, *Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. Zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV*, *N Engl J Med*, 2006, 354 : 251-260.

48. Charte de la visite médicale, [en ligne] disponible sur, <http://www.leem.org/dossier/103/charte-de-la-visite-medicale-418.htm> (consulté le 2 mai 2010).
49. Décret n°2005-1421 du 15 novembre 2005 relatif à la coordination de la lutte contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine.
50. HENARD S., LETRANCHANT L., BOREL A. et al, *Etude des infections à VIH nouvellement découvertes entre 2000 et 2007 dans le Nord et l'Est de la France*, Med Mal Infect (2010).[sous presse].
51. POIZOT MARTIN I., *Choix du traitement de première ligne chez les patients infectés par le VIH1*, Med Mal Infect , 2007 (37) : 767–772.
52. RIPAMONTI D., CATTANEO D., MAGIOLLO F., et al., *Atazanavir and low-dose ritonavir in pregnancy : pharmacocinetics and placental transfer*, AIDS, nv 2007, 21 (18); 2409-15.
53. NELSON M., GIRARD P.M., DEMASI R., *Suboptimal adherence to darunavir/ritonavir has minimal effect on efficacy compared with lopinavir/ritonavir in treatment naïve, HIV-infected patients : 96 weeks ARTEMIS data*, J Antimicrob chemother, 2010 jul; 65(7) : 1505-9.
54. McKEAGE K., PERY CM., KEAM SJ., *Darunavir : a review of its use in the management of HIV infection in adults*, Drugs, 2009; 69(4) : 477-503.
55. *Synthèse d'avis de la Commission de Transparence, TRUVADA*, [en ligne] disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4794_truvada_.pdf (consulté le 3 juin 2010).

56. MILLS A., NELSON M., JAYAWEERA D. et al, *ARTEMIS : Efficacy and Safety of Darunavir/ritonavir 800/100 mg Once daily vs Lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-infected patients at 96 Weeks*. Abstract presented at the joint meeting of the 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, and the 46th meeting of the Infectious Diseases Society of America; 2008, October 25-28 : Washington DC, USA.
57. [s.n.] *Antiretroviral-treatment : HIV infection in adults better-defined first-line treatment*, Rev Prescrire April 2004; 24 (249) : 280-288.
58. *Synthèse d'avis de la Commission de Transparence, ISENTRESS*, [en ligne] disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5359_isentress_.pdf (consulté le 3 juin 2010).

8. Annexes

Annexe 1 : Recommandations pour l'instauration du premier traitement antirétroviral chez le naïf (d'après le rapport YENI 2008) :

Associations à utiliser préférentiellement

Trithérapie avec IP Choisir un médicament dans chaque colonne		Commentaires⁽¹⁾
Abacavir ⁽²⁾	Lamivudine	Abacavir/lamivudine : Kivexa® Ténofovir/emtricitabine : Truvada® ATV/r : 300/100 mg × 1 FPV/r : 700/100 mg × 2 LPV/r : 400/100 mg × 2
Ténofovir	Emtricitabine	
	Atazanavir/r	
	Fosamprenavir/r	
	Lopinavir/r	
Trithérapie avec INNTI Choisir un médicament dans chaque colonne		
Abacavir ⁽²⁾	Lamivudine	Abacavir/lamivudine : Kivexa® Ténofovir/emtricitabine : Truvada®
Ténofovir	Emtricitabine	
Didanosine		
	Efavirenz	600 mg × 1, de préférence le soir

(1) Les principales précautions d'emploi des différents antirétroviraux sont réunies dans le tableau 5-I.

(2) L'initiation d'abacavir ne peut être envisagée que chez des patients ne présentant pas l'allèle HLA-B57*01.

Autres options

Autres options	Commentaires
2 INTI Zidovudine/lamivudine (Combivir®)	Intérêt démontré au cours de la grossesse mais risque plus élevé d'anémie et de toxicité mitochondriale
IP/r Saquinavir/r 1 000/100 mg 2 fois par jour	Bonne tolérance lipidique, mais peu de données disponibles
INNTI Névirapine	Alternative possible à l'efavirenz, notamment en cas d'intolérance ou de syndrome dépressif. Respecter les précautions d'emploi et l'administration en deux prises quotidiennes après 2 semaines à demi-dose

Médicaments et associations à ne pas utiliser

	Commentaires
Stavudine	La stavudine est l'INTI qui expose au risque de toxicité mitochondriale le plus élevé (lipo-atrophie, neuropathie, etc.). Il est toujours possible d'utiliser en première intention un INTI ayant un profil de tolérance plus favorable L'association stavudine + didanosine expose à une toxicité très importante (cytopathie mitochondriale, lipo-atrophie, acidose lactique) ; elle est formellement contre-indiquée chez la femme enceinte et chez les patients traités par ribavirine L'association stavudine + zidovudine est antagoniste
Ténofovir + abacavir + lamivudine	Défaut de puissance, risque élevé de sélection de virus résistants
Ténofovir + didanosine + N ⁽¹⁾	Efficacité moindre, toxicité accrue, baisse des lymphocytes CD4
2 INTI en bithérapie	Puissance insuffisante
1 INNTI + 1 IP/r	Rapport bénéfices/risques non favorable

(1) N : quel(s) que soi(en)t le(s) médicament(s) associé(s).

Annexe 2 : Recommandations pour l'instauration du traitement ARV chez la femme enceinte (d'après le rapport Yéni 2008) :

ARV	Risques pendant la grossesse	Rationnel	Grade
Recommandations			
INTI			
Zidovudine	Toxicité mitochondriale (IIa) Anémie (Ia)	Fort recul depuis 1994 (IIa) Monothérapie TME 8 p. 100 (Ia) Monothérapie + césarienne TME 1 p. 100 (Ia) Utilisation dans multithérapie	A
Lamivudine	Toxicité mitochondriale (IIa)	Fort recul depuis 1997 (IIa) Bithérapie TME 1 p. 100 (IIa) Utilisation dans multithérapie	A
IP/r			
Lopinavir/r	Sous-dosage possible (3 ^e trimestre) (IIb)	Puissance virologique IP le plus utilisé actuellement chez la femme enceinte dans les cohortes (IIb)	B
Saquinavir/r		Bonne tolérance (IIa)	B
Alternatives			
INTI			
Didanosine	Acidose lactique (stavudine-didanosine)	Phase II et cohortes (IIa)	B
Abacavir	Hypersensibilité de 5 p. 100 à l'initiation Recherche allèle HLA-B57*01	Peut remplacer la zidovudine si contre-indication	B
Stavudine	Acidose lactique (stavudine + didanosine ou + lamivudine)	Recul dans les cohortes pour l'association stavudine + lamivudine (IIb)	B
IP/r			
Indinavir/r	Sous-dosages possibles (3 ^e trimestre) (IIb)	Molécule relativement ancienne Quelques données de cohortes (IIb)	B
Fosamprenavir/r	Expérience avec amprenavir		C
INNTI			
Névirapine	Toxidermie/cytolyse hépatique à l'initiation (IIa) Pas de bénéfice surajouté à une multithérapie (Ia) Risque de résistance (Ia)	Utilisation large au plan mondial Efficacité monothérapie monodose (Ia) Zidovudine + névirapine monodose : TME 2 p. 100 (Ia) Prophylaxie TME de « rattrapage » Poursuite d'un traitement antérieur à la grossesse OK	A
Inhibiteur de fusion			
Entéviridine	Peu de données Voie injectable Contexte de virus multirésistant	Traitement de virus multirésistant Peu de toxicité Pas de passage placentaire	C

Données insuffisantes (III)			
INTI			
Ténofovir	Tubulopathie Démérialisation osseuse chez l'enfant et dans modèle animal	Bonne tolérance à court terme chez l'adulte	C
Trizivir	Toxicité mitochondriale possiblement > mono- ou bi-INTI	Observance	C
Emtricitabine	Peu de données	Proche de la lamivudine	C
IP/r			
Atazanavir/r	Hyperbilirubinémie chez le fœtus et le nouveau-né		C
Darunavir/r	Pas de données		C
Tipranavir/r	Pas de données		C
Anti-CCR-5			
Maraviroc	Pas de données		C
Anti-Intégrase			
Raltégravir	Pas de données		
Toxicité			
INTI			
Association didanosine + stavudine	Acidose lactique pendant grossesse (IIb) Il existe d'autres options moins risquées	Quelques études de phases I/II suggèrent une efficacité comparable à zidovudine + lamivudine (Ib)	A
INNTI			
Efavirenz	Tératogénicité animale Anomalies du tube neural humain (IIb) (Seul antirétroviral contre-indiqué au 1 ^{er} trimestre)	Possible utilisation après le 2 ^e trimestre (après l'organogenèse, 12 SA), mais pas de recul (III)	A

Annexe 3: QUESTIONNAIRE Patient naïf

Parmi ces critères sélectionnez ceux qui vous paraissent les plus pertinents dans la prise en charge du traitement ARV d'un patient naïf :

- le nombre de prises
- le nombre de comprimés
- la galénique (taille, goût des produits, conservation particulière, conditionnement)
- le niveau d'observance prévisible du patient
- le rythme de vie du patient (travail nocturne, déplacements fréquents...)
- ses antécédents ou pathologies associées (infarctus, insuffisance respiratoire, insuffisance rénale)
- votre ressenti face aux effets secondaires prévisibles
- les interactions pharmacocinétiques potentielles avec les inhibiteurs/inducteurs enzymatiques
- les interactions pharmaco-dynamiques (avec le traitement habituel ou ponctuel)
- le risque de lipodystrophie
- le risque d'apparition d'anomalies glucido-lipidiques
- le risque de complication cardio-vasculaires
- le risque de complications rénales
- le génotype de résistance
- les recommandations du groupe d'experts (rapport YENI)
- les données de la littérature mentionnant l'efficacité de certaines molécules
- l'avis de la COREVIH

Parmi ces propositions sélectionnez les 5 qui vous paraissent le plus déterminantes dans la prise en charge et les hiérarchisez-les.

- 1.....
- 2.....
- 3.....
- 4.....
- 5.....

Réalisez vous systématiquement un test génotypique ?

OUI

NON

(si NON justifiez dans quel(s) cas vous ne le réalisez pas)

Vous arrive-t-il de réaliser une analyse des concentrations des INNTI ou IP ?

OUI

NON

Si oui à quel moment

- Échec thérapeutique
- Apparition d'effets indésirables
- Interactions médicamenteuses attendues
- De façon systématique
(préciser combien de temps après l'initiation de traitement)
- Si femme enceinte au troisième trimestre de grossesse

Autres (justifier).....

Prescrivez-vous souvent des spécialités contenant des associations de molécules ?

OUI

NON

Intérêt :

Vous est-il déjà arrivé de prescrire une trithérapie composée de 3 nucléosidiques ?

OUI

NON

Si oui dans quelle situation ?

Intérêt :

Avez-vous recours à l'immunothérapie?

OUI

NON

Si oui dans quels cas ?

Intérêt :

Considérez-vous que la visite médicale peut vous aider à mieux connaître les molécules ?

OUI

NON

Ceci peut-il vous aider à mieux les prescrire ?

OUI

NON

Annexe 4 : QUESTIONNAIRE femme enceinte :

A) Femme enceinte dont la grossesse a été découverte sous traitement ARV :

- si le traitement en cours est efficace, bien toléré et qu'il ne comporte pas de molécules embry-foeto-toxiques, le changez-vous pour une trithérapie particulière ?
 OUI NON
Si oui précisez quelle trithérapie.....
.....
- Orientez-vous systématiquement le traitement ARV vers COMBIVIR® / KALETRA® ?
 OUI NON
- si le traitement est efficace, bien toléré et qu'il ne comporte pas de molécules embry-foeto-toxiques, vous arrive-il de l'interrompre transitoirement pour le remettre en place au début du 3^{ème} trimestre de grossesse ?
 OUI NON
Si oui justifier ce qui oriente votre choix :
.....
- si le traitement est inefficace, réalisez-vous systématiquement un test génotypique ?
 OUI NON
Si NON précisez pour quelles molécules vous ne le réalisez pas.....
.....
.....
- si le traitement est inefficace (CV élevée), êtes-vous plus tenté de le modifier du fait de la grossesse ?
 OUI NON

B) Femme enceinte non traitée au moment de la grossesse:

- Si le déficit immunitaire est peu sévère ($CD4/mm^3 > 350$ et $CV < 30000$ copies)
 - o Avez-vous systématiquement recours au traitement préventif par AZT (en monothérapie ou trithérapie) dès le début du 3^{ème} trimestre ?
 OUI NONSi non justifiez dans quel cas:
.....
 - o Prescrivez-vous alors l'AZT :
 en monothérapie en trithérapie

- En considérant l'absence de résistance, quelle trithérapie instaurez-vous d'emblée, et à quel moment de la grossesse ?

.....

- Prescrivez-vous une trithérapie différente de celle du cas où le déficit immunitaire est sévère ?

OUI NON

Si OUI justifiez.....

.....

- Si le déficit immunitaire est sévère (CD4/mm³ <350 et CV >30000 copies)

- Que prescrivez-vous d'emblée, et à quel moment de la grossesse ?

.....

- Prescrivez-vous systématiquement AZT (en monothérapie ou trithérapie)?

OUI NON

Si non justifiez dans quel cas:

.....

- Le prescrivez-vous :

en monothérapie en trithérapie

- Faites-vous des dosages réguliers d'ARV au cours de la grossesse ?

OUI NON

Parmi ces critères sélectionnez ceux qui vous paraissent les plus pertinents dans la prise en charge du traitement ARV d'un patient naïf :

- le nombre de prises
- le nombre de comprimés
- la galénique (taille, goût des produits, conservation particulière, conditionnement)
- le niveau d'observance prévisible du patient
- le rythme de vie du patient (travail nocturne, déplacements fréquents...)

- ses antécédents ou pathologies associées (infarctus, insuffisance respiratoire, insuffisance rénale)
- vosse ressenti face aux effets secondaires prévisibles
- le risque d'apparition de toxicité mitochondriale avec les INTI
- les interactions pharmacocinétiques potentielles avec les inhibiteurs/inducteurs enzymatiques
- les interactions pharmacodynamiques (avec le traitement habituel ou ponctuel)
- le génotype de résistance
- les recommandations du groupe d'experts (rapport YENI)
- les données de la littérature mentionnant l'efficacité de certaines molécules
- l'avis de la COREVIH
- la conduite d'études de foeto-toxicité
- les dosages d'ARV pour apprécier l'efficacité du traitement

Parmi ces propositions sélectionnez les 5 qui vous paraissent les plus déterminantes dans la prise en charge et les hiérarchisez-les.

- 1.....
- 2.....
- 3.....
- 4.....
- 5.....

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : mercredi 8 septembre 2010

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par DELAVEAU Bénédicte

Sujet : Analyse des déterminants de la prescription
d'antirétroviraux au sein de différents Centres Hospitaliers
du Nord et de l'Est de la France.Jury :Président : Professeur Chantal FINANCE
Directeur : Docteur Lorraine LETRANCHANTJuges : Professeur Christian RABAUD
Madame Béatrice DEMORE

Vu,

Nancy, le 19/07/10

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse

M. ^{le D.} Chabal FINANCE

M. LETRANCHANT

CR

Vu et approuvé,

Nancy, le

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Kedzierewicz

Francine PAULUS

Francine KEDZIEREWICZ
Vice-doyen



Vu,

Nancy, le 30.07.2010

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,
Pour le Président
et par Délégation,
La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,

Capdeville Atkinson

C. CAPDEVILLE-ATRINSON
Jean-Pierre FINANCE

N° d'enregistrement : 3355

N° d'identification : 3355

TITRE

Analyse des déterminants de la prescription d'antirétroviraux au sein de différents Centres Hospitaliers du Nord et de l'Est de la France.

Thèse soutenue le mercredi 8 septembre 2010

Par DELAVEAU Bénédicte

RESUME :

Depuis 2000, les COREVIH du Nord et de l'Est de la France étudient les caractéristiques épidémiologiques et les modalités de prise en charge des nouveaux patients séropositifs VIH découverts chaque année. Il s'avère que les traitements ARV prescrits en première ligne à ces patients varient de façon significative d'un centre à l'autre, à taux de CD4 et CV similaires, bien que dans les faits, tout le monde soit censé s'appuyer sur un seul et même référentiel : le rapport YENI.

De nombreux déterminants influencent le choix de traitement de première ligne : modalités de prises, ressenti face aux effets indésirables prévisibles, risque d'interactions médicamenteuses, niveau d'observance prévisible, génotype de résistance, données de la littérature, avis de la COREVIH...

Nous avons interrogé plusieurs praticiens de Centres Hospitaliers prenant en charge des patients infectés par le VIH dans le Nord et l'Est de la France via le remplissage de questionnaires pour connaître leur position face à ces critères et face à certaines pratiques.

Il s'avère que l'influence de ces déterminants présente une variabilité inter-région et parfois même inter-prescripteur.

Cette analyse observationnelle rétrospective tente d'expliquer la diverse nature des traitements prescrits entre 2000 et 2009 au sein de chaque centre. C'est une première approche de l'analyse de l'état d'esprit du prescripteur face à son choix thérapeutique.

MOTS CLES : VIH – prescription – déterminants – rapport YENI – COREVIH – patient naïf – femme enceinte – antirétroviraux.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Madame le Docteur Lorraine LETRANCHANT		Expérimentale ■
		Bibliographique ■

Thèmes :
- médicaments
- pratique professionnelle

