



HAL
open science

Les stratégies thérapeutiques des antirétroviraux chez les personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine dans les centres hospitaliers régionaux et universitaires de Nancy et Guadeloupe

Romane Arquevaux

► **To cite this version:**

Romane Arquevaux. Les stratégies thérapeutiques des antirétroviraux chez les personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine dans les centres hospitaliers régionaux et universitaires de Nancy et Guadeloupe. Sciences pharmaceutiques. 2022. hal-04042791

HAL Id: hal-04042791

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042791v1>

Submitted on 23 Mar 2023

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.



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

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 bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

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>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE
2022

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 octobre 2022, sur un sujet dédié à :

Les stratégies thérapeutiques des antirétroviraux chez les Personnes Vivant avec le Virus de l'Immunodéficience Humaine (PVVIH) dans les Centres Hospitaliers Régionaux et Universitaires (CHRU) de Nancy et Guadeloupe

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par Romane ARQUEVAUX

Née le 10/02/1996

Membres du Jury

Président : Mme Béatrice DEMORE - Professeur des Universités, faculté de pharmacie Nancy

Directeurs : Mme Marion SALIEGE - Pharmacien Hospitalier, CHU Guadeloupe
Mme Isabelle LAMAURY - Médecin Infectiologue, CHU Guadeloupe

Juges : M. Raphaël DUVAL - Professeur des Universités, faculté de pharmacie Nancy

Mme Eliette JEANMAIRE - Médecin Infectiologue, CHRU Nancy
Mme Laure-Anne ARNOUX - Pharmacien Hospitalier, CHRU Nancy

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2021-2022

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Président, Luc FERRARI

Vice-Présidente - vacant

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Igor CLAROT

Vice-Président, Raphaël DUVAL

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Aline BONTEMPS

Innovation pédagogique

Alexandrine LAMBERT

Référente ADE

Virginie PICHON

Référente dotation sur projet (DSP)

Marie-Paule SAUDER

Référent vie associative

Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Filière Industrie

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Pharma Plus ENSIC

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Pharma Plus ENSAIA

Xavier BELLANGER

Pharma Plus ENSGSI

Igor CLAROT

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Luc FERRARI

Commission d'agrément des maîtres de stage

François DUPUIS

ERASMUS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

PROFESSEURS EMERITES

Chantal FINANCE

Pierre LEROY

Francine PAULUS

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK
 Pierre DIXNEUF
 Chantal FINANCE
 Marie-Madeleine GALTEAU
 Thérèse GIRARD
 Pierre LABRUDE
 Vincent LOPPINET
 Patrcik MENU
 Alain NICOLAS
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
 Mariette BEAUD
 François BONNEAUX
 Gérard CATAU
 Jean-Claude CHEVIN
 Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Dominique DECOLIN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Blandine MOREAU
 Dominique NOTTER
 Francine PAULUS
 Christine PERDICAKIS
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Gabriel TROCKLE
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU
 Colette ZINUTTI

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Caroline LAROYE	82	<i>Biothérapie</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>

Loïc REPPPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^{II}	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT ^{II}	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND ^{II}	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN ^{II}	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Cédric BOURA ^{II}	86	<i>Physiologie</i>
Sandrine CAPIZZI	87	<i>Parasitologie</i>
Antoine CAROF	85	<i>Informatique</i>
Frédérique CHANGEY	87	<i>Microbiologie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Natacha DREUMONT ^{II}	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY ^{II}	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS ^{II}	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER ^{II}	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD ^{II}	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Jérémy GOUYON	85	<i>Chimie analytique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT ^{II}	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD ^{II}	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Balbine MAILLOU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Christophe MERLIN ^{II}	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER ^{II}	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	85	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL ^{II}	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER ^{II}	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT ^{II}	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU ^{II}	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
------------------	----	---------------------------

MAITRE DE CONFÉRENCE ASSOCIE

Pauline GILSON	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
----------------	----	--

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

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

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

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

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

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) 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 ».

Remerciements

A Madame le Professeur Béatrice Demoré, présidente du jury et co-directrice de ma thèse,
Professeur des Universités à l'Université de Lorraine, Chef de pôle Pharmacie-Stérilisation au Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Nancy,

Je vous remercie d'avoir accepté de présider et co-diriger le jury de cette thèse, veuillez recevoir l'expression de ma reconnaissance la plus sincère.

A Mesdames le Docteur Marion Saliège et le Docteur Isabelle Lamaury, directrices de ma thèse,
Pharmacien Hospitalier et Médecin infectiologue au Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Guadeloupe

Je vous suis reconnaissante pour votre disponibilité, vos conseils éclairés, votre gentillesse, votre bienveillance et votre précieux soutien lors de l'élaboration de ma thèse.

A Monsieur le Professeur Raphaël Duval,
Professeur des Universités et Doyen de la Faculté de Pharmacie de Nancy,

Je vous remercie pour votre participation enthousiaste à ce jury de thèse. C'est un honneur de vous compter parmi les examinateurs de mon travail.

A Madame le Docteur Eliette Jeanmaire,
Médecin Infectiologue au Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Nancy,

Je vous remercie chaleureusement d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de m'avoir fait partager vos connaissances et compétences lors de mon stage effectué dans le service des maladies infectieuses et tropicales au CHRU de Nancy. C'est grâce au projet réalisé lors de ce stage qu'est né mon sujet de thèse.

A Madame le Docteur Laure-Anne Arnoux,
Pharmacien Hospitalier au Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Nancy,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de juger ce travail et de l'intérêt que vous lui avez porté.

A Monsieur le Biostatisticien Benoît Tressières,

Data Manager / Biostatisticien, Centre d'Investigation Clinique Antilles – Guyanes

Je vous remercie énormément pour toute l'aide que vous m'avez apportée durant la réalisation de ce travail, notamment concernant le recueil et l'analyse des données. Un grand merci pour votre disponibilité, vos conseils et votre gentillesse.

A mes Parents,

Maman, papa, merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir soutenue durant de ma scolarité et de mes études. Sans vous, je n'aurais pas pu réaliser ces belles longues années d'étude. Simplement, merci pour tout, du fond du cœur. Je ne vous le dis pas assez, mais je vous aime très fort.

A mes frères et sœurs, Flo et Nana

Merci à vous quatre d'avoir toujours cru en moi et d'avoir partagé une partie de cette année de thèse à mes côtés en Guadeloupe. Camille et Flo je vous adore mais j'adore encore plus la merveilleuse petite fille que vous avez mis au monde, Nana !

Merci Momo pour m'avoir fait don de l'ordinateur qui m'a permis de rédiger cette thèse ! Cœur cœur.

A mon amour de chéri, Ugo,

Mon chat, merci d'avoir toujours été là pour moi, d'avoir supporté toutes ces variations d'humeurs et d'émotions depuis plus de 5 ans. Tu m'as toujours soutenue, tu as cru en moi, même dans les moments les plus incertains et cela, même à des milliers de kilomètres. Cette année, où nous étions éloignés, n'a fait que renforcer l'amour que j'ai pour toi. Cette réussite, tu y as contribué énormément et je t'en remercie infiniment. Je t'aime fort.

A toute ma famille proche, oncles-tantes, cousins-cousines, petits-cousins et petites-cousines et mon filleul,

Merci à vous pour votre soutien durant ces années studieuses. Je vous embrasse très fort.

A ma belle-famille,

Qui a toujours cru en moi et qui m'a toujours soutenue, vous êtes adorables, merci beaucoup.

A mes amies de toujours et pour toujours, Julia, Julie, Elisa

Je vous remercie infiniment de faire partie de ma vie, je suis tellement chanceuse de vous avoir ! Ça suffit de partir aux quatre coins du monde !! Vite qu'on se retrouve pour partager de très bons moments, comme toujours. Je vous aime fort.

A mes superbes amies de fac, Amélie, Julie S, Julie C, Laura, Célia

Très heureuse de vous avoir rencontrées. De très belles années passées à vos côtés. Hâte de vous retrouver ! Gros bisous, vous me manquez.

A ma bichette d'amour Pauline,

Merci, merci et encore merci de m'avoir entraînée dans cette folle aventure de l'internat. Si j'en suis là, c'est en grande partie grâce à toi ! Je suis très heureuse de t'avoir comme amie et je le souhaite pour toute la vie. Gros bisous d'amour.

A mes co-internes préférés et bien plus, Adèle et Jeanne,

Je suis tellement heureuse de vous avoir à mes côtés ! De très belles rencontres aux essais ! Pressée de vous retrouver et de refaire nos soirées filles ! Des gros bisous d'amour.

A mes acolytes de choc de PACES, Charline et Line

Merci les filles pour votre soutien et votre entraide durant cette année pas facile ! De gros bisous.

A la première coloc' : les « Gwad'aventurières »

Merci les filles pour votre gaité et bonne humeur au sein de cette coloc' ! Plein de nouvelles expériences vécues ensemble, aussi incroyables les unes que les autres ! Des bisous.

A la deuxième coloc' : les « Chtarpoussiboefs »

Sacré nom de coloc' ! Au reflet des personnes qui la composent ahah ! Merci pour votre joie et vos rires. Des bisous.

A mes co-internes (euh FFI) du SCHÜÜÜÜÜÜÜÜÜÜG,

Attention ! Les personnes concernées sont atteintes de zinzinopathie, maladie très rare mais très contagieuse ! J'ai été contaminée et j'en suis ravie ! Merci à vous pour tous les fous rires et les très bons moments passés à vos côtés ! Sans vous, ce semestre n'aurait pas été aussi joyeux !

Table des matières

Table des matières	1
Liste des abréviations	5
Liste des tableaux	7
Liste des figures	7
Annexes	8
I. Introduction	9
II. Présentation du virus	10
1. Histoire du virus	10
2. Caractéristiques et réplication du VIH	10
3. Physiopathologie du VIH	11
4. Transmission du VIH	15
5. Dépistage et diagnostic	15
6. Antirétroviraux	16
III. Epidémiologie actuelle du VIH	17
1. Situation dans le monde	17
2. Situation en France métropolitaine et ses Départements et Régions d’outre-mer	19
A. Généralités et disparités.....	19
B. Découvertes de séropositivité VIH	19
C. Indicateurs de délai entre contamination et diagnostic	22
.....	23
D. Diagnostic de SIDA.....	23
3. Situation dans la région Grand-Est et dans la région Guadeloupe	24
A. Actualités dans le Grand-Est	24
A1. Caractéristiques géographiques et démographiques	24
A2. Présentation du COREVIH Grand-Est	25
B. Actualités en Guadeloupe	27
B1. Caractéristiques géographiques et démographiques	27
B2. Présentation du COREVIH Guadeloupe - Saint Martin – Saint Barth	28
IV. Présentation des antirétroviraux	29
1. Historique	29
2. Les différentes classes d’antirétroviraux	31
A. Les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI).....	32
A1. Mécanisme d’action.....	32
A2. Résistances	33

A3. Effets indésirables	33
A4. Contre-indications	34
A5. Interactions	34
B. Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)	34
B1. Mécanisme d'action.....	34
B2. Résistances.....	34
B3. Effets indésirables.....	35
B4. Contre-indications.....	35
B5. Interactions	35
C. Les inhibiteurs de la protéase (IP)	36
C1. Mécanisme d'action.....	36
C2. Résistances.....	36
C3. Effets indésirables.....	37
C4. Contre-indications.....	37
C5. Interactions	37
D. Les inhibiteurs de l'intégrase (INI)	37
D1. Mécanisme d'action.....	37
D2. Résistances	38
D3. Effets indésirables	38
D4. Contre-indications	38
D5. Interactions	39
E. Les inhibiteurs de fusion (IF).....	39
E1. Mécanisme d'action	39
E2. Résistances.....	39
E3. Effets indésirables	39
E4. Contre-indications.....	40
E5. Interactions.....	40
F. Les antagonistes du récepteur CCR-5	40
F1. Mécanisme d'action	40
F2. Résistances	40
F3. Effets indésirables	40
F4. Contre-indications	41
F5. Interactions.....	41
3. Les associations de classes	41
A. Les associations de classes en fonction du type de virus.....	41
B. Les médicaments à combiner.....	41

B1. Les INTI.....	42
B2. Les INNTI.....	42
B3. Les IP.....	42
B4. Les INI.....	42
B5. Les inhibiteurs CCR5.....	43
B6. Les formes « long acting » (LA).....	43
C. Les associations de classes fixes.....	43
C1. Les STR-trithérapie : tout en un	43
C1a. Les STR-trithérapie associant 2 INTI + 1 INNTI	44
C1b. Les STR-trithérapie associant 2 INTI + 1 INI	44
C2. Les STR-bithérapie : tout en un.....	44
C2a. Les STR-bithérapie à utiliser en association.....	45
C2b. Les STR-bithérapie à utiliser seuls ou en association.....	45
4. Les recommandations d'utilisation des antirétroviraux.....	45
A. Le choix du premier traitement antirétroviral.....	45
A1. Les considérations pour le choix du premier traitement antirétroviral	46
A2. Les schémas recommandés pour l'initiation d'un traitement antirétroviral en France.....	47
A4. Combinaison thérapeutique initiale chez les personnes adultes naïves d'ARV selon la Société Européenne de Recherche Clinique sur le SIDA (EACS) en 2020	49
B. Les situations particulières lors du choix du premier traitement antirétroviral	50
B1. Les femmes et la grossesse	50
B2. La primo-infection	51
C. Optimisation du premier traitement antirétroviral	51
C1. En cas de succès virologique	51
C1a. La simplification thérapeutique	52
C1b. L'allègement thérapeutique	52
C2. En cas d'échec virologique	54
V. Objectif de l'étude	56
VI. Matériel et méthode	57
1. Type d'étude.....	57
2. Population d'étude.....	57
3. Recueil de données.....	57
4. Définitions.....	58
5. Analyse statistique.....	59
VII. Résultats	60
1. File active au 31/12/2021	60

A. Caractéristiques épidémiologiques	60
A1. Caractéristiques socio-démographiques	60
A2. Caractéristiques de l'infection	62
B. Caractéristiques thérapeutiques	64
B1. Situation des patients sur le plan thérapeutique	64
B2. Schémas thérapeutiques et composition des TARV	66
B.2.a Focus sur les trithérapies.....	68
B.2.b. Focus sur les bithérapies	71
B3. Focus sur les motifs des derniers changements de traitement	72
2. Les patients nouvellement diagnostiqués	74
A. Caractéristiques épidémiologiques	74
A1. Les caractéristiques socio-démographiques	74
A2. Les caractéristiques de l'infection	76
B. Caractéristiques thérapeutiques	78
B1. Situation des patients sur le plan thérapeutique	78
B2. Schémas thérapeutiques et traitements initiés chez les PND	79
VIII. Discussion	81
IX. Conclusion	87
Bibliographie.....	88
Annexes	94

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique
AES : Accident d'exposition au sang
Ag p24 : Antigène p24
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANRS : Agence nationale de recherches sur le SIDA et les hépatites virales
ARN : Acide ribonucléique
ARV : Antirétroviraux
Atazanavir : ATV
CHBT : Centre hospitalier de la Basse-Terre
CHSM : Centre hospitalier de Saint-Martin / Saint-Barthélemy
CHU : Centre hospitalier universitaire
CHUG : Centre hospitalier universitaire de Guadeloupe
CHRUN : Centre hospitalier régional et universitaire de Nancy
COREVIH : Coordination régionale de lutte contre le virus de l'immunodéficience humaine
CV : Charge virale plasmatique
CYP : Cytochrome P450
DDI : Didanosime
DFG : Débit de filtration glomérulaire
DRV : Darunavir
DTG : Dolutégravir
DOR : Doravirine
DPI : Dossier patient informatisé
D4T : Stavudine
FTC : Emtricitabine
EVR : Etravirine
Gp120 : Glycoprotéine 120
Gp41 : Glycoprotéine 41
HSH : Hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes
IF : Inhibiteurs de fusion
IM : Intramusculaire
INI : Inhibiteurs de l'intégrase
INNTI : Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
INTI : Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse
IP : Inhibiteurs de la protéase
IPb : Inhibiteurs de la protéase bosstés
IST : Infection sexuellement transmissible
3TC : Lamivudine
LT CD4 : Lymphocyte T CD4
NVP : Névirapine
PCR : Polymerase chain reaction
PND : Patients nouvellement diagnostiqués
PrEP : Pré-exposition prophylaxie
PVVIH : Personnes vivant avec le VIH
RAL : Raltégravir
RPV : Rilpivirine
RT-PCR : Reverse Transcriptase-Polymerase chain reaction
RTV : Ritonavir
SIDA : Syndrome de l'immunodéficience acquise
STR : Single tablet regimen
TAMs : Thymidine analog mutations
TARV : Traitement antirétroviraux
TasP : Treatment as prevention

TAF : Ténofovir alafénamide
TDF : Ténofovir disoproxil
TME : Transmission mère-enfant
T-20 : Enfuvirtide
UDI : Utilisateurs de drogues injectables
VHB : Virus de l'hépatite B
VHC : Virus de l'hépatite C
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Liste des tableaux

Tableau I. Les manifestations cliniques sont évaluées par la classification CDC (Center of Disease Control)	13
Tableau II. Options recommandées pour l'initiation d'un premier traitement antirétroviral	48
Tableau III. Les schémas thérapeutiques recommandés chez les personnes infectées par le VIH commençant un traitement ARV selon l'EACS	50
Tableau V. Les ARV génériques commercialisés en France	54
Tableau VI. Description des cohortes des PVVIH au CHUG et au CHRUN au 31/12/2021	60
Tableau VII. Comorbidités, co-infection hépatites et conduites addictives des PVVIH suivis au CHUG et au CHRUN	62
Tableau VIII. Caractéristiques immunovirologiques des PVVIH suivis au CHUG et au CHRUN.....	64
Tableau IX. Synthèse de la situation des traitements antirétroviraux des PVVIH de la file active du CHUG et du CHRUN au 31/12/2021	65
Tableau X. Description des trithérapies prescrites au CHUG et au CHRUN au 31/12/2021.....	70
Tableau XI. Description des bithérapies prescrites au CHUG et au CHRUN au 31/12/2021.....	72
Tableau XII. Répartition des raisons du dernier changement de traitement ARV réalisé sur la période d'étude au niveau des deux CHU	74
Tableau XIII. Comorbidités, co-infection hépatites et conduites addictives des PND au CHUG et au CHRUN	76
Tableau XIV. Caractéristiques immunovirologiques des PND au CHUG et au CHRUN	78
Tableau XV. Répartition des PND selon le délai de prise en charge thérapeutique au sein des deux CHU	79

Liste des figures

Figure 1. Structure du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)	11
Figure 2. Cycle de réplication du VIH avec sites d'action des principales classes d'antirétroviraux	11
Figure 3. Taux de découvertes de séropositivité VIH par région de domicile (par million d'habitants), France, 2020	21
Figure 4. Nombre de découvertes de séropositivité VIH par population, France, 2012-2020	22
Figure 5. Répartition des découvertes de séropositivité VIH selon le caractère précoce, intermédiaire ou à un stade avancé de l'infection, France, 2012-2020	23
Figure 6. Nombre de nouveaux diagnostics de SIDA (nombre brut et nombre corrigé), France, 2012-2020.....	23
Figure 7. Région Grand-Est.....	25
Figure 8. Répartition géographique de la file active des patients infectés par le VIH dans le Grand-Est en 2020	26
Figure 9. Région Guadeloupe.....	27
Figure 10. Evolution du nombre total de PVVIH suivis par année	29
Figure 11. Historique des antirétroviraux.....	31
Figure 12. Schéma indiquant les différents niveaux d'action des antirétroviraux	32
Figure 13. Répartition des PVVIH en fonction du mode de transmission au sein des deux CHU.....	63
Figure 14. Caractéristiques immunovirologiques des patients traités au 31/12/2021	66
Figure 15. Répartition des PVVIH selon les schémas thérapeutiques en cours au 31/12/2021	67
Figure 16. Répartition des PVVIH selon les principaux ARV STR prescrits au CHUG et au CHRUN au 31/12/2021	68
Figure 17. Répartition des PND selon les premiers traitements antirétroviraux prescrits.....	80

Annexes

Annexe 1. Affiche récapitulative de tous les médicaments ARV disponibles en France en 2022.....	94
Annexe 2. Tableaux de synthèse des caractéristiques socio-démographiques des PVVIH des deux files actives.....	98
Annexe 3. Tableau de synthèse des caractéristiques de l'infection chez les PVVIH des deux files actives.....	102
Annexe 4. Tableau de synthèse des caractéristiques immunovirologiques des PVVIH des deux files actives.....	103
Annexe 5. Tableaux de synthèse des caractéristiques socio-démographiques des PND des deux CHU	104
Annexe 6. Tableau de synthèse des caractéristiques de l'infection chez les PND des deux CHU.....	106
Annexe 7. Tableau de synthèse des caractéristiques immunovirologiques des PND des deux CHU .	107

I. Introduction

Depuis le début de l'épidémie, 79,3 millions de personnes ont été infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Malgré les avancées considérables en termes de diagnostic, traitement et prévention, le VIH reste un problème majeur de santé publique dans le monde (1).

En 2021, il est estimé à 38,4 millions le nombre de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) et à 650 000 le nombre de personnes décédées de maladies liées au syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA) (2).

Depuis l'avènement des trithérapies à la fin des années 1990, l'infection par le VIH est passée d'une maladie mortelle à une maladie chronique. Cette infection ne peut être éradiquée mais elle peut être contrôlée efficacement par l'association de plusieurs médicaments antirétroviraux (ARV). Les innovations thérapeutiques ont permis de réduire la toxicité et les effets indésirables de ces molécules, facilitant ainsi l'observance et améliorant la qualité de vie des patients (3).

En France, la prévalence et l'incidence du VIH varient fortement d'une région à une autre. La Guadeloupe fait partie des régions les plus touchées (avec la Guyane, l'Île de France et la Martinique) par cette épidémie, loin devant la région Grand-Est (4).

Ainsi, nous nous sommes intéressés aux stratégies thérapeutiques des ARV présentes au CHU de Guadeloupe (CHUG) et au CHRU de Nancy (CHRUN), dans le but de les décrire et de voir s'il y avait des différences entre les traitements prescrits chez les PVVIH des deux CHU.

II. Présentation du virus

1. Histoire du virus

Le VIH a été identifié en 1983 par des chercheurs pasteuriens. Cette découverte révèle le début d'une recherche intensive autour de ce virus, notamment concernant l'évolution de l'infection, la variabilité du virus, les mécanismes d'entrée et de multiplication du VIH dans les cellules humaines, la transmission du virus et sa régulation, la physiopathologie de l'infection, la réponse immunitaire de l'Homme, la protection naturelle chez l'Homme et bien sûr les traitements et les candidats vaccins (5). Ce virus possède une grande variabilité génomique ; le VIH-1 est le plus répandu dans le monde et le VIH-2 minoritaire est principalement retrouvé en Afrique de l'Ouest (6). La plupart des VIH-1 appartiennent au groupe M (Majoritaire) composé de 9 sous-types (A, B, C, D, F, G, H, J, et K). Le sous-type B est le plus répandu dans les pays occidentaux. L'Afrique, continent d'origine de ces virus, est le continent le plus riche en sous-types différents, avec des recombinants entre sous-types (7).

2. Caractéristiques et réplication du VIH

C'est un virus à Acide ribonucléique (ARN) monocaténaire de polarité positive. Il possède une capsid polyédrique, il est enveloppé et appartient à la famille des Retroviridae, du genre lentivirus (7) (*figure 1*). Tout d'abord, pour se répliquer, une reconnaissance spécifique entre la glycoprotéine d'enveloppe virale gp120 et le récepteur primaire CD4 de la cellule hôte est nécessaire. Cela va entraîner une modification conformationnelle de cette gp120 qui sera alors capable de se fixer aux corécepteurs membranaires CXCR4 ou CCR5. Ensuite, il y a adsorption et pénétration du virus dans la cellule cible. Ultérieurement, a lieu la rétrotranscription de l'ARN viral en Acide désoxyribonucléique (ADN) bicaténaire grâce à la transcriptase inverse virale. Cette dernière est responsable d'erreurs fréquentes à l'origine de la variabilité génétique du VIH. Enfin il y a intégration au sein du génome de la cellule cible grâce à l'intégrase virale (*figure 2*). La production de nouvelles particules virales nécessite l'intervention de différents mécanismes qui sont la transcription de l'ADN proviral en ARN messager viral, la traduction des ARN messagers en protéines virales et enfin le clivage et l'assemblage des protéines virales effectués par la protéase virale. Ces nouvelles particules virales sont libérées dans le secteur extracellulaire et peuvent désormais infecter d'autres cellules. La cellule cible meurt. La

réplication du virus est intense, environ un à dix millions de virions sont produits chaque jour chez une personne infectée non traitée (6).

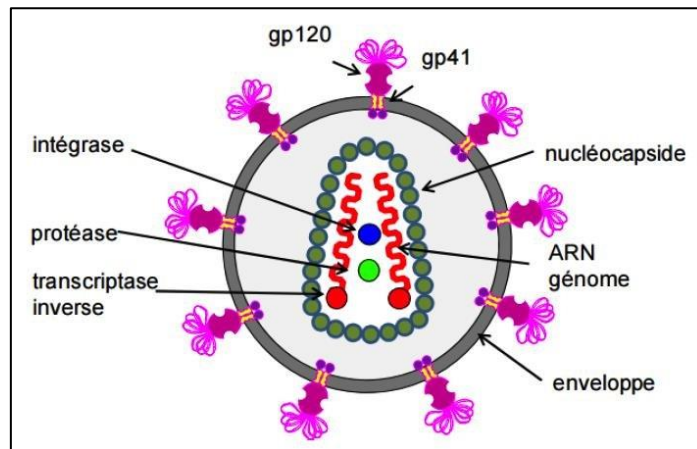


Figure 1. Structure du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (7)

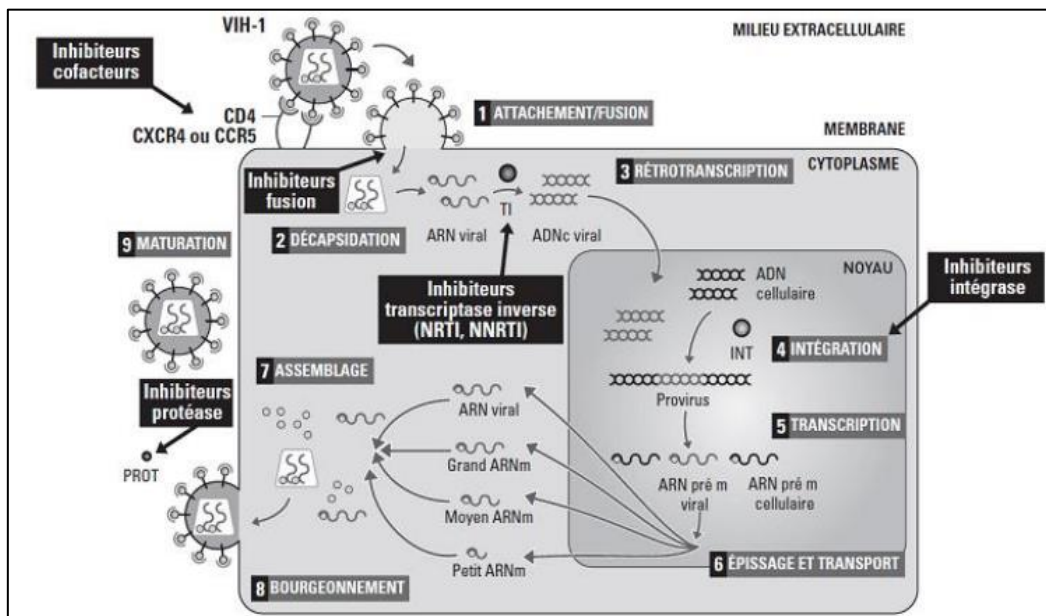


Figure 2. Cycle de réplication du VIH avec sites d'action des principales classes d'antirétroviraux (6)

3. Physiopathologie du VIH

L'infection virale chronique évolue sur plusieurs années. Le VIH s'attaque principalement aux cellules qui expriment à leur surface des récepteurs membranaires CD4, les monocytes et macrophages, les cellules dendritiques, les cellules de Langerhans et les cellules de la microglie cérébrale. Toutes ces cellules sont nécessaires à l'entrée du virus dans la cellule hôte qui une

fois entré, se multiplie et entraîne une diminution progressive des défenses immunitaires par destruction des LT CD4 (6).

Lors d'une infection par le VIH, trois phases sont à distinguer.

Dans un premier temps, se déroule la primo-infection qui a lieu cinq à trente jours après la contamination et dure en moyenne 2 semaines. A cette période, la réplication du virus est intense. La clinique est variable d'un patient à un autre ; ils peuvent être symptomatiques (céphalée, fièvre, arthralgies, myalgies, éruptions cutanées, pharyngites) ou non (6).

Dans un second temps, arrive la phase chronique qui peut durer plusieurs années, où la réplication virale est active. Il peut survenir des événements cliniques mineurs comme des manifestations cutanéomuqueuses (folliculites, dermites, candidose buccale ou génitale, zona, leucoplasie chevelue de la langue...), des manifestations générales (fébricule, sueurs nocturnes abondantes, altération de l'état général) et parfois des diarrhées chroniques. Cette phase peut être accompagnée de thrombopénie, leuconéutropénie, hypergammaglobulinémie polyclonale et anémie (6).

Enfin, le dernier stade, appelé SIDA est défini par l'ensemble des pathologies opportunistes majeures (infections et tumeurs) liées à l'immunodépression induite par le VIH. Le développement de ces maladies est d'autant plus fréquent que le taux de cellules immunitaires LT CD4 est inférieur à $200/\text{mm}^3$. La médiane d'évolution entre la primo-infection et le stade SIDA est de 10 ans. Cependant, il existe une grande variabilité interindividuelle entre les patients dits « progressseurs rapides » (SIDA en 2 à 3 ans) et ceux appelés « non-progressseurs » (6) (*tableau I*).

Les paramètres biologiques permettant de suivre l'évolution de l'infection sont le taux de LT CD4 circulants qui reflète le capital immunitaire et la charge virale (CV) plasmatique du VIH qui mesure l'intensité de la réplication virale (6).

Tableau I. Les manifestations cliniques sont évaluées par la classification CDC (Center of Disease Control) (8)

Nombre de CD4/mm ³	Catégories cliniques		
	A Asymptomatiques Primo-infection	B Symptomatiques sans critères A ou C	C SIDA
> 500/mm ³	A1	B1	C1
200-499/mm ³	A2	B2	C2
< 200/mm ³	A3	B3	C3

Catégorie A : Un ou plusieurs des critères listés ci-dessous chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH et ne présentant aucun des critères des catégories B ou C (8) :

- Primo-infection symptomatique ;
- Infection VIH asymptomatique ;
- Lymphadénopathie persistante généralisée.

Catégorie B : Manifestations cliniques chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, ne faisant pas partie de la catégorie C et répondant au moins à l'une des conditions suivantes (8) :

- Elles sont en lien avec le VIH ou indicatives d'un déficit immunitaire ;
- Elles ont une évolution clinique ou une prise en charge thérapeutique parfois plus complexe du fait de l'infection VIH.

Les pathologies suivantes font partie de la catégorie B, la liste n'étant pas limitative :

- Angiomatose bacillaire ;
- Candidose oropharyngée ;
- Dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome in situ ;
- Candidose vaginale, persistante, fréquente ou répondant mal au traitement ;
- Syndrome constitutionnel : fièvre (> 38,5°C) ou diarrhée supérieure à 1 mois ;
- Zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome ;
- Purpura thrombocytopénique idiopathique ;
- Leucoplasie chevelue de la langue ;
- Salpingite, en particulier lors de complications par abcès tubo-ovariens ;
- Neuropathie périphérique.

Catégorie C : Cette catégorie répond à la définition du stade SIDA chez l'adulte. Lorsqu'un sujet a présenté une des pathologies ci-dessous, il est définitivement classé dans la catégorie C (8) :

- Candidose bronchique, trachéale ou pulmonaire ;
- Candidose de l'œsophage ;
- Coccidioïdomycose, disséminée ou extrapulmonaire ;
- Cryptosporidiose intestinale supérieure à 1 mois ;
- Cancer invasif du col ;
- Rétinite à CMV (avec altération de la vision) ;
- Cryptococcose extrapulmonaire ;
- Infection à CMV (autre que foie, rate, ganglions) ;
- Infection herpétique, ulcères chroniques supérieurs à 1 mois, ou bronchique, pulmonaire ou œsophagienne ;
- Encéphalopathie due au VIH ;
- Histoplasmosse disséminée ou extrapulmonaire ;
- Isosporidiose intestinale chronique (> 1 mois) ;
- Sarcome de Kaposi ;
- Lymphome cérébral primaire ;
- Lymphome de Burkitt ;
- Lymphome immunoblastique ;
- Infection à *Mycobacterium avium* ou *kansasii*, disséminée ou extrapulmonaire ;
- Infection à *Mycobacterium tuberculosis*, quel que soit le site (pulmonaire ou extrapulmonaire) ;
- Infection à mycobactérie, identifiée ou non, disséminée ou extrapulmonaire ;
- Pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* ;
- Septicémie à salmonelle non typhi récurrente ;
- Pneumopathie bactérienne récurrente ;
- Leuco-encéphalopathie multifocale progressive ;
- Syndrome cachectique dû au VIH ;
- Toxoplasmose cérébrale.

4. Transmission du VIH

Il existe différents modes de transmission du VIH dont le principal est la voie sexuelle (80% des nouvelles infections), ensuite la voie sanguine et la transmission mère-enfant lors d'une grossesse, de l'accouchement ou lors de l'allaitement. Le virus peut être contenu dans plusieurs liquides biologiques comme le sang, le sperme, les sécrétions vaginales et le lait maternel et possède également différentes portes d'entrées (voie sanguine, muqueuses, peau lésée) (6).

La transmission par voie sexuelle est la plus fréquente. Tout rapport sexuel avec une PVVIH est à risque de transmission du virus, dont le risque décroît selon le type de rapport sexuel : anal réceptif > anal insertif > vaginal réceptif > vaginal insertif > fellation réceptive. Un seul rapport non protégé peut être suffisant à transmettre la maladie (anal réceptif : 0,5 à 3% de risque, vaginal réceptif : 0,05 à 0,15% de risque, insertif : 0,03 à 0,06% de risque et fellation : 0,01% de risque). Le risque de transmission sexuelle du virus au sein des couples dont un seul des partenaires vit avec le VIH est nul (y compris en l'absence d'utilisation de préservatif) si la charge virale est indétectable (6).

La transmission par le sang et ses dérivés peut avoir lieu lors de partage de matériel d'injection contaminé par du sang (baisse très importante chez les usagers de drogues intraveineuses suites à la mise à disposition de matériel à usage unique), de transfusion sanguine, de transplantation (risque quasi nul depuis les sérologies obligatoires et l'utilisation des tests moléculaires pour le dépistage lors des dons de sang et d'organes) et d'accidents professionnels d'exposition au sang (AES) (6).

La transmission mère-enfant (TME) peut s'effectuer principalement dans la période périnatale (accouchement et allaitement) ou lors d'une primo-infection pendant la grossesse. Une infection VIH stade SIDA et une CV plasmatique élevée chez la mère augmentent le risque de TME (6).

5. Dépistage et diagnostic

Il existe deux types de tests de dépistage :

- Les tests de référence utilisant des méthodes immuno-enzymatiques de type ELISA à lecture objective de détection combinée (détection à la fois des anticorps (Ac) anti-VIH-1 et -2 et de l'antigène p24 (Ag p24))

- Les tests rapides détectant les Ac anti-VIH-1 et -2 à partir du sang capillaire avec une réponse obtenue en quelques minutes. Ces tests sont moins sensibles que les tests ELISA au cours de la primo-infection. Ils sont un recours lors de situations d'urgences (AES et accidents d'exposition sexuels) ou pour promouvoir de nouvelles stratégies de dépistage (6).

La quantification de la virémie plasmatique se fait par mesure de l'ARN viral (CV) grâce à l'amplification génomique par RT-PCR avec un seuil de détection de 20 à 50 copies/mL selon les techniques. Une CV inférieure à ce seuil est nommée indétectable (6).

La stratégie diagnostique de l'infection par le VIH repose sur le dépistage par un test ELISA à lecture objective de détection combinée de quatrième génération. Si le résultat est négatif, alors il y a absence de séroconversion vis-à-vis du VIH et donc absence d'infection VIH, sauf dans le cas d'une exposition datant de moins de 6 semaines. Si tel est le cas, il faut répéter le test de dépistage 6 semaines plus tard. Si le résultat est positif, un test de confirmation par Western-Blot (WB) est réalisé à l'initiative du biologiste sur le même prélèvement sanguin. Si ce test de confirmation par WB est positif, alors il est obligatoire de valider la positivité du test de diagnostic sur un second prélèvement avant d'affirmer le diagnostic d'infection VIH. Ce deuxième prélèvement a pour objectif d'éliminer une possible erreur d'identité. L'infection VIH n'est constatée que lorsque le résultat de l'analyse de confirmation est positif et que des résultats similaires sont obtenus sur un second prélèvement sanguin. Si le test de confirmation par Western-Blot est négatif et qu'il y a une suspicion de primo-infection, il faut rechercher l'ARN VIH plasmatique par PCR (6).

6. Antirétroviraux

La prise en charge médicamenteuse de la maladie induite par le VIH utilise les antirétroviraux qui permettent de maintenir une charge virale indétectable. Ils seront détaillés dans la quatrième partie.

III. Epidémiologie actuelle du VIH

1. Situation dans le monde

En 2020, le monde énumère 37,7 millions de PVVIH, dont 36 millions d'adultes, 1,7 million d'enfants (0 – 14 ans) et 53% de l'ensemble des PVVIH sont des femmes et des filles. Il est estimé que 84% des PVVIH connaissaient leur statut sérologique, 73% avaient accès à un traitement et 66% avaient une charge virale indétectable. Il est important de souligner que 680 000 personnes sont décédées de maladies liées au SIDA en 2020. De plus, environ 1,5 million de personnes étaient nouvellement infectées par le VIH, contre 3 millions en 1997.

Les décès liés au SIDA ont été réduits de 64 % depuis le pic de 2004 et de 47% depuis 2010. La mortalité en lien avec le SIDA a diminué de 53 % chez les femmes / filles et de 41% chez les hommes / garçons depuis 2010 (9).

La pandémie COVID a impacté négativement les progrès réalisés dans la lutte contre la pandémie VIH/SIDA. L'infection COVID-19 peut être plus sévère chez les PVVIH en cas d'immunodépression et/ou de comorbidités associées à d'autres facteurs de vulnérabilité sociaux-économiques, surreprésentés dans cette population.

Au milieu de l'année 2021, la plupart des PVVIH n'avaient pas accès aux vaccins COVID-19. Des études menées en Angleterre et en Afrique du Sud ont révélé que le risque de mourir de la COVID-19 chez les personnes séropositives pour le VIH était deux fois plus élevé que dans la population générale. L'Afrique subsaharienne abrite les deux tiers (67 %) des PVVIH, mais les vaccins qui peuvent les protéger n'arrivent pas assez vite. En juillet 2021, moins de 3% des personnes en Afrique avaient reçu au moins une dose d'un vaccin COVID (9).

Les fermetures engendrées par cette pandémie et d'autres restrictions ont perturbé le dépistage du VIH entraînant ainsi, dans de nombreux pays, une chute brutale des diagnostics et des orientations vers des traitements contre le VIH. D'après des données recueillies dans 502 établissements de santé de 32 pays d'Afrique et d'Asie, le dépistage du VIH a diminué de 41 % et les orientations vers un diagnostic et un traitement ont diminué de 37 % pendant les premiers confinements dus à la COVID-19 en 2020, par rapport à la même période en 2019 (9).

En 2020, les populations clés (les professionnels(les) du sexe et leurs clients, les hommes gays et autres hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH), les consommateurs de

drogues injectables, les femmes transgenres) et leurs partenaires sexuels représentaient 65% de toutes les nouvelles infections au VIH. Le risque de contracter le VIH est 35 fois plus élevé chez les personnes qui s'injectent des drogues, 34 fois plus élevé chez les femmes transgenres, 26 fois plus élevé pour les travailleurs(eues) du sexe et 25 fois plus élevé pour HSH.

Plus d'un tiers des femmes dans le monde ont subi des violences physiques et/ou sexuelles de la part d'un partenaire intime ou des violences sexuelles de la part d'un non-partenaire à un moment donné de leur vie. Elles ont alors 1,5 fois plus de risques de contracter le VIH que les femmes qui n'ont pas subi de telles violences. En Afrique subsaharienne, les femmes et les filles représentaient 63 % de toutes les nouvelles infections au VIH (9).

En 2020, 85% des femmes enceintes vivant avec le VIH avaient accès à des traitements antirétroviraux afin de prévenir la transmission du VIH à leurs bébés.

Au 30 juin 2021, 28,2 millions de personnes avaient accès à la thérapie antirétrovirale, soit une augmentation de 7,8 millions par rapport à 2010 (9). L'objectif 90/90/90 (en 2020 : 90% des personnes séropositives connaissent leur statut sérologique / 90% des personnes qui connaissent leur séropositivité reçoivent un traitement antirétroviral et 90% des personnes ayant un traitement antirétroviral ont une charge virale indétectable) n'est pas atteint dans tous les pays. En dépit des progrès majeurs réalisés sur la dernière décennie, l'objectif « 95/95/95 » d'ici 2030 fixé par l'ONUSIDA pourrait ne pas être atteint, du fait notamment de l'impact de la pandémie COVID19, en l'absence d'intensification de la riposte (optimisation de l'accès aux outils de dépistage, de prévention et aux traitements antirétroviraux (TARV), réduction des facteurs de vulnérabilité principalement sociaux-économiques, lutte contre la stigmatisation et les discriminations...) (10).

L'ONUSIDA estime qu'il faudra 29 milliards de dollars pour la riposte au SIDA dans les pays à revenu faible et intermédiaire, y compris les pays autrefois considérés comme des pays à revenu élevé, en 2025, pour être en mesure de mettre fin au SIDA en tant que menace pour la santé publique mondiale (9).

2. Situation en France métropolitaine et ses Départements et Régions d'outre-mer

A. Généralités et disparités

En 2020, on compte environ 173 000 PVVIH sur le territoire français dont 24 000 qui ignorent leur séropositivité. On estime que 30% des personnes atteintes du VIH découvrent leur séropositivité à un stade avancé de l'infection, ce qui constitue une perte de chance en termes de prise en charge individuelle et un risque de transmission du VIH aux partenaires avant la mise sous traitement antirétroviral (11).

Depuis plusieurs années, en Guyane et dans les Antilles françaises l'épidémie à VIH est préoccupante. En effet, l'incidence des nouvelles infections, le pourcentage d'infections non diagnostiquées et le pourcentage de découvertes de l'infection à un stade tardif, représentent trois indicateurs des insuffisances de prévention et de dépistage qui sont supérieurs à la moyenne nationale et les plus élevés de France. Plusieurs facteurs concourent à une vulnérabilité plus importante qu'en métropole. C'est le cas de la précarité économique et sociale et de certains contextes de sexualité observés plus souvent qu'en métropole. Ils majorent les risques d'exposition aux infections sexuellement transmissibles (IST), tels que la précocité des relations sexuelles chez les garçons, la fréquence des rapports sexuels payés et du multi-partenariat. C'est également le cas des atteintes aux droits sexuels et notamment de la surexposition des femmes aux violences et de la stigmatisation des personnes infectées par le VIH. De plus, les populations sont confrontées à un retard de développement qui ne favorise ni l'entrée ni le maintien dans le système de santé. Enfin, les migrants, nombreux dans certains territoires, apparaissent davantage exposés au risque d'infection par les IST que les personnes nées sur le territoire français. La fréquence des situations de précarité et des pratiques discriminatoires à l'égard des migrants majore leurs difficultés d'accès au soin et à la prévention (12).

B. Découvertes de séropositivité VIH

Parmi les 4 856 personnes ayant découvert leur séropositivité en 2020, 43% sont des HSH, 38% sont des hétérosexuel(le)s né(e)s à l'étranger, 16% des hétérosexuel(le)s né(e)s en France, 1,5% des usagers de drogues injectables et 1,5% des personnes transgenres, toutes contaminées par rapports sexuels. Ce nombre a diminué pour la première fois alors qu'il stagnait aux alentours

de 6 000 depuis plusieurs années (effet de la Prophylaxie pré-exposition (PrEP)), effet COVID-19...) (11).

En 2020, la diminution du nombre de découvertes de séropositivité est plus accentuée chez les personnes nées à l'étranger (-28%), quel que soit leur mode de contamination, par rapport à celles nées en France (-14%). Au-delà des flux migratoires en baisse, cette diminution peut s'expliquer par un accès au dépistage rendu plus complexe pour cette population dans le contexte de la crise sanitaire. Chez les HSH nés en France, la diminution constatée depuis plusieurs années se poursuit en 2020 (-15%) (11) (*figure 3*).

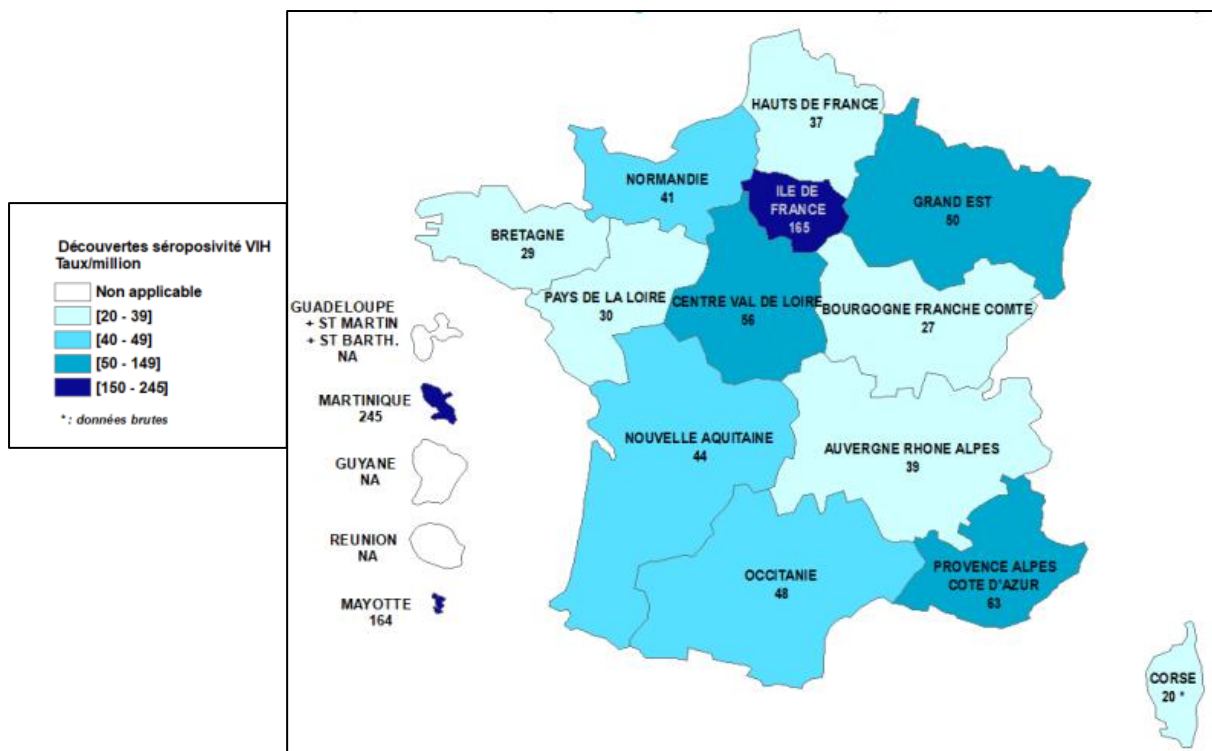


Figure 3. Taux de découvertes de séropositivité VIH par région de domicile (par million d'habitants), France, 2020 (11)

En raison de la crise sanitaire liée à la COVID-19, on constate sur la figure 3, présentée ci-dessus, que le taux de découverte de séropositivité concernant la région Guadeloupe, comme d'autres régions ultra marines, n'est pas indiqué car les déclarations reçues sous-estiment le nombre réel de cas, en raison d'une sous-déclaration et des délais de déclaration. Le nombre de découvertes de séropositivité au VIH estimé pour 2020 n'était pas fiable et n'est donc pas présenté (13).

Sur la base des estimations produites, les hommes représentent 69% des découvertes de séropositivité VIH en 2020, les femmes 30% et les personnes transgenres 1%. Le nombre de découvertes de séropositivité a diminué de façon plus accentuée chez les femmes (-30% entre 2019 et 2020) que chez les hommes (-18%), alors qu'il n'a pas diminué chez les personnes transgenres. Par tranche d'âge, 14% des personnes ayant découvert leur séropositivité en 2020 étaient âgées de moins de 25 ans, 64% de 25 à 49 ans et 22% de 50 ans et plus. Cette répartition est stable sur les années récentes (11).

En 2020, les rapports hétérosexuels (53%) et les rapports sexuels entre hommes (42%) représentaient les principaux modes de contamination chez les personnes séropositives. La

contamination était plus occasionnellement liée à l’usage de drogues injectables (1,5%) et à des rapports sexuels pour les personnes transgenres (1,5%). Les autres modes de contamination représentaient 2% des découvertes. La contamination chez les hommes était principalement par rapports sexuels entre hommes (62%) et chez les femmes par rapports hétérosexuels (98%). En 2020, la moitié des découvertes concernait des personnes nées à l’étranger, dont 63% en Afrique subsaharienne, 16% sur le continent américain, 9% en Europe et 12% dans une autre zone géographique. Les femmes (78%) nées à l’étranger étaient plus nombreuses que les hommes (39%) (11).

Entre 2019 et 2020, la diminution du nombre de découvertes de séropositivité VIH est plus accentuée chez les personnes nées à l’étranger (-28%) par rapport à celles nées en France (-14%). Cette évolution est différente de la période précédente. En effet, entre 2015 et 2019, le nombre de découvertes avait diminué chez les personnes nées en France (-14%), tandis qu’il avait augmenté chez les personnes nées à l’étranger (+7%) (11) (figure 4).

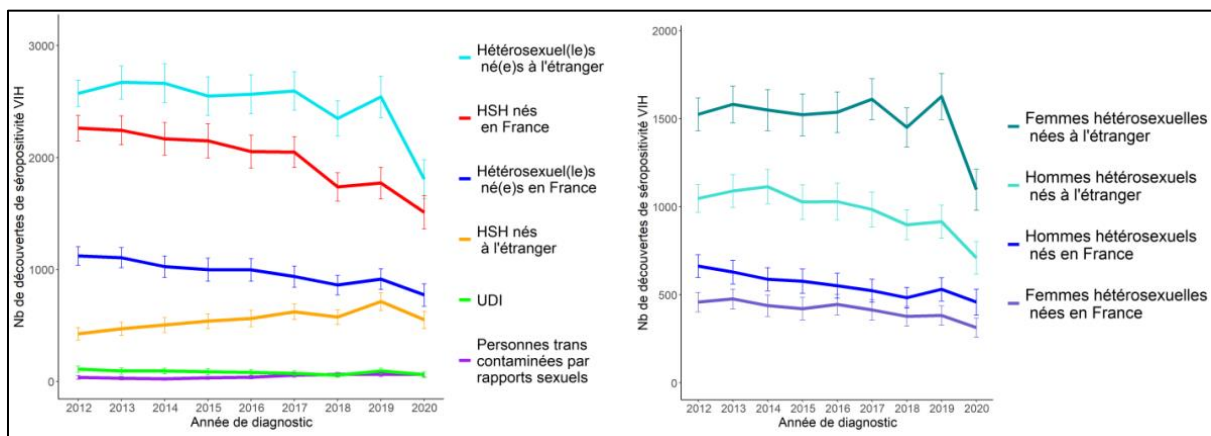


Figure 4. Nombre de découvertes de séropositivité VIH par population, France, 2012-2020 (11)

C. Indicateurs de délai entre contamination et diagnostic

En 2020, un quart des découvertes de séropositivité chez les adultes étaient des diagnostics précoces (profil virologique de séroconversion, stade clinique de primo-infection ou test d’infection récente positif) et 30% étaient des diagnostics à un stade avancé de l’infection (stade SIDA ou taux de LT CD4 inférieur à 200/mm³ hors primo-infection). Depuis 2017, la part des diagnostics précoces diminue. La part des diagnostics à un stade avancé qui était stable jusqu’en 2019 (environ 28%), a augmenté en 2020 (30%). Cette augmentation peut s’interpréter par un retard de dépistage lié à la pandémie de la COVID-19 (11) (figure 5).

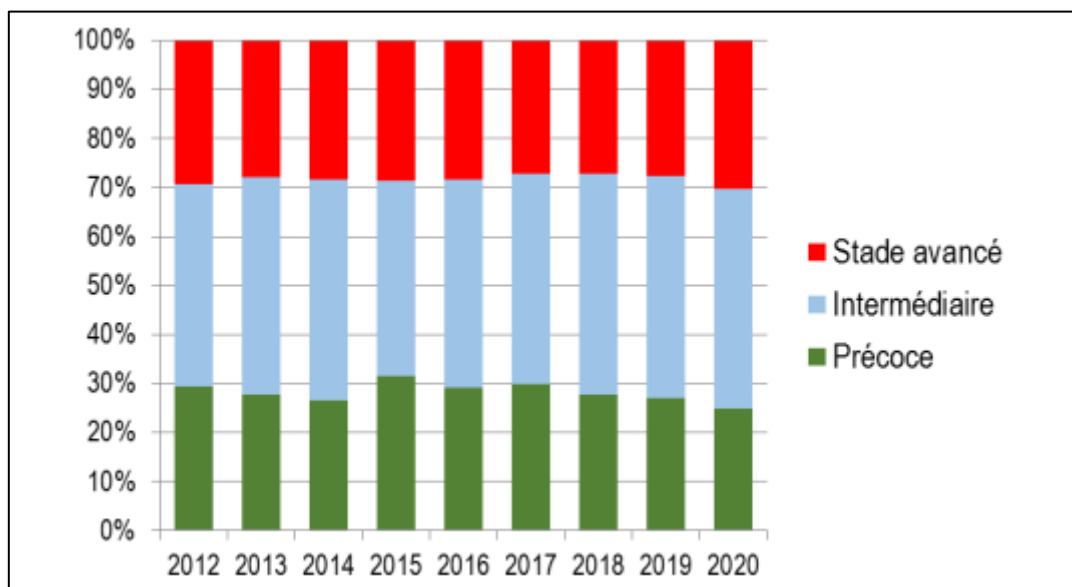


Figure 5. Répartition des découvertes de séropositivité VIH selon le caractère précoce, intermédiaire ou à un stade avancé de l'infection, France, 2012-2020 (11)

D. Diagnostic de SIDA

Le nombre de diagnostics de SIDA en 2020 est estimé à 985 [IC95% : 858-1 112]. Ce nombre est resté stable depuis 2018 (1034 [929-1 138]) (11) (figure 6).

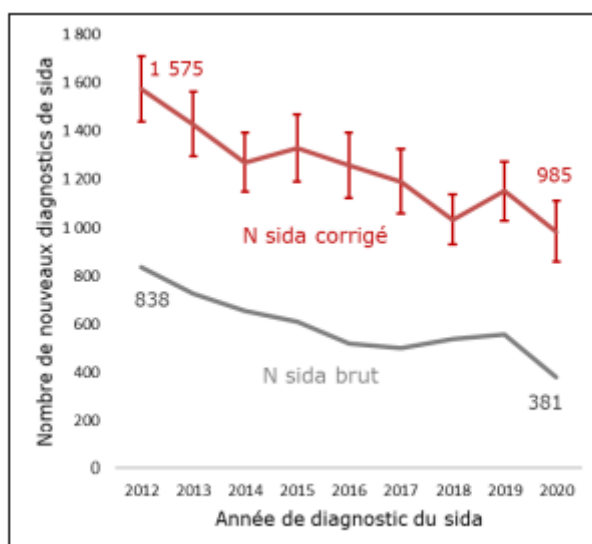


Figure 6. Nombre de nouveaux diagnostics de SIDA (nombre brut et nombre corrigé), France, 2012-2020 (11)

En 2020, parmi les personnes diagnostiquées au stade SIDA, 61% d'entre elles méconnaissaient leur séropositivité et donc n'avaient pu recevoir de traitements antirétroviraux (ARV) avant le SIDA. En outre, 21% connaissaient leur séropositivité mais n'avaient pas reçu de traitement

ARV. Seulement 18% avaient reçu des antirétroviraux. L'ignorance de la séropositivité avant le diagnostic de SIDA concernait 61% des HSH, 56% des hétérosexuels(les) et 44% des UDI diagnostiqués en 2020 (11).

En 2020, les maladies opportunistes définissant le stade SIDA les plus fréquentes, étaient la pneumocystose (28%), la toxoplasmose cérébrale (13%), la candidose œsophagienne (11%), la tuberculose pulmonaire (8%) et extra-pulmonaire (8%), le sarcome de Kaposi (6%) et les lymphomes (7%). En 2020, la part des maladies opportunistes multiples est de 19%, en augmentation régulière depuis 2015 où elle représentait 15% des diagnostics de SIDA (11).

3. Situation dans la région Grand-Est et dans la région Guadeloupe

A. Actualités dans le Grand-Est

A1. Caractéristiques géographiques et démographiques

Située dans le Nord-Est de la France, la région Grand-Est résulte de la fusion des anciennes régions Alsace, Champagne-Ardenne et Lorraine (14). Elle s'étend sur 57 441 km² et compte 10 départements : les Ardennes, l'Aube, le Haut-Rhin, le Bas-Rhin, la Haute-Marne, la Marne, la Meurthe-et-Moselle, la Meuse, la Moselle et les Vosges (15). Dans cette région, sont recensés 5 559 051 habitants soit 8,4 % de la population française. C'est la seule de France à être limitrophe de quatre pays qui sont la Belgique, le Luxembourg, l'Allemagne et la Suisse (*figure 7*). La région Grand-Est compte cinq aires urbaines de plus de 250 000 habitants dont Metz, Mulhouse, Nancy, Reims et Strasbourg. C'est une région jeune où 30% de la population a moins de 25 ans (14).

Le département de la Meurthe-et-Moselle a une superficie de 5 246 km² et compte 733 481 habitants pour une densité de 140 habitants/km². Le chef-lieu du département est Nancy (16). En 2018, la Métropole du Grand Nancy (Nancy et son agglomération) recensait 257 431 habitants (17). C'est à Nancy que siège le Centre Hospitalier Régional et Universitaire (CHRU). Dans cet établissement, en 2017, il y avait 1 578 lits, 188 places dans les structures accueillant des patients pour moins de vingt-quatre heures (chirurgie ambulatoire ou hospitalisation de jour) (18).

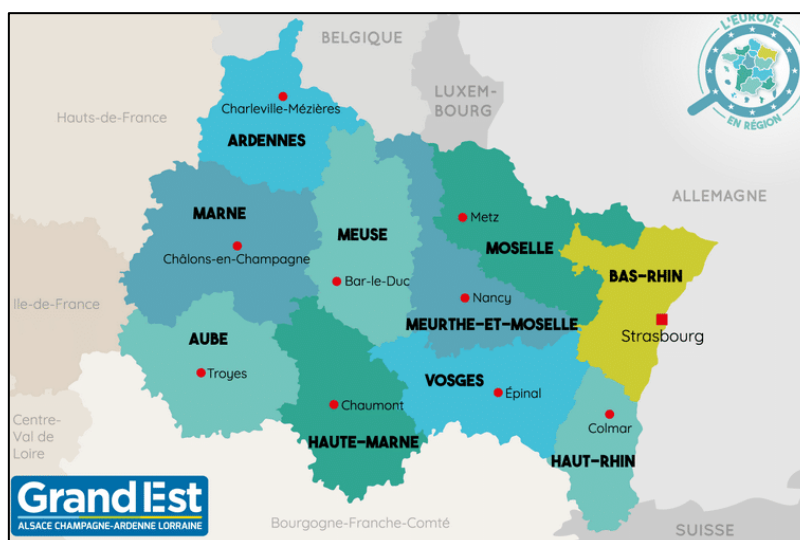


Figure 7. Région Grand-Est (19)

A2. Présentation du COREVIH Grand-Est

La coordination régionale de lutte contre le virus de l'immunodéficience humaine (COREVIH) de la région Grand-Est a été mise en place en juin 2017 et résulte de la fusion des COREVIH Alsace et Lorraine/Champagne-Ardenne. Les principales missions confiées au COREVIH Grand-Est sont :

- De coordonner dans son champ, et selon une approche de santé sexuelle les professionnels du soin, de l'expertise clinique, paraclinique, de la recherche clinique et épidémiologique, des actions de coopération internationale, de la formation et de l'information, de l'action sociale et médico-sociale, ainsi que des associations de malades ou d'utilisateurs du système de santé
- De participer à l'amélioration continue de la qualité et de la sécurité de la prise en charge des patients dans les domaines du soin, de la prévention et des dépistages, ainsi qu'à l'évaluation de cette prise en charge et à l'harmonisation des pratiques, notamment pour la prise en compte des besoins spécifiques des personnes vivant avec le VIH, ou exposées à un risque d'infection par ce virus
- De recueillir et analyser l'ensemble des données épidémiologiques ainsi que toutes les données régionales utiles à l'évaluation de la politique nationale en matière de lutte contre les infections sexuellement transmissibles et le VIH
- De concourir par son expertise à l'élaboration, la mise en œuvre et l'évaluation des politiques nationales et régionales de la lutte contre les IST et le VIH et dans le domaine

de la santé sexuelle, ainsi que, sur demande du Directeur général de l'ARS, au projet régional de santé

- D'établir et mettre en œuvre un rapport annuel d'activité (20).

En 2020, le Grand-Est recensait 5 355 patients suivis et vus au moins une fois durant l'année. Le CHRU de Nancy, comporte la deuxième plus grande file active, juste après Strasbourg (21) (figure 8). Au sein du CHRU de Nancy, il y a un service de maladie infectieuse et tropicale (MIT) où travaillent treize infectiologues dont deux assurent une permanence au Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic des infections par les VIH (CeGIDD). Ce sont ces praticiens qui assurent le suivi des PVVIH de la file active en collaboration étroite avec les médecins généralistes.

Une équipe pluridisciplinaire assure l'éducation thérapeutique du patient (ETP) visant à les aider à gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Les patients sous traitement antirétroviral ont la possibilité d'aller les récupérer soit en officine soit à la pharmacie du CHRU (22).

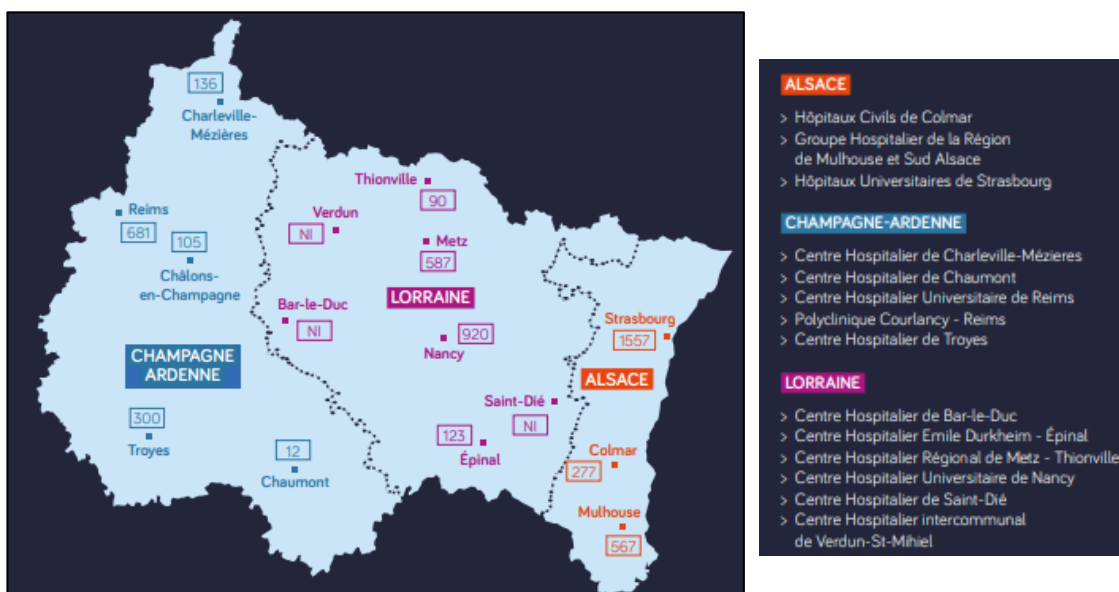


Figure 8. Répartition géographique de la file active des patients infectés par le VIH dans le Grand-Est en 2020 (21)

NI = Non Informatisé

B. Actualités en Guadeloupe

B1. Caractéristiques géographiques et démographiques

Département et région d'outre-mer, la Guadeloupe est un archipel français, située dans la mer des Caraïbes, à 6 700 kilomètres de la métropole. Elle se trouve entre la République dominicaine ainsi qu'Haïti qui se trouvent au Nord Est et l'île de la Dominique qui est au Sud. Elle regroupe l'île de Basse-Terre et Grande-Terre, la Désirade, Marie-Galante et Les Saintes (23) (figure 9). Cette région s'étend sur 1 628 km² de superficie et compte 240 habitants/km². Elle est constituée de 32 communes. En 2018, sont recensés 390 704 habitants soit 0,6% de la population française (24). Ce département d'outre-mer est touché par le dépeuplement, notamment chez les jeunes de moins de 25 ans qui représentaient 35% de la population en 2010, contre seulement 29% en 2018 (25).

Le CHU se trouve à Pointe-à-Pitre en Grande-Terre, où vivent 16 000 habitants. En 2017, avant l'incendie, le CHU avait une capacité de 733 lits installés et 183 places pour les hospitalisations de jour. A la suite de cet incident, la capacité d'accueil et d'intervention du CHU a diminué d'au moins 20% (26).



Figure 9. Région Guadeloupe (23)

B2. Présentation du COREVIH Guadeloupe - Saint Martin – Saint Barth

Le COREVIH Guadeloupe - Saint Martin - Saint Barth, a été mis en place le 23 janvier 2008 et est hébergé au CHU de Guadeloupe à Pointe-à-Pitre. Il couvre un vaste territoire archipélagique englobant la Guadeloupe dite « continentale » et ses « dépendances » (Les îles de Marie-Galante, Les Saintes et La Désirade) mais aussi les îles du Nord (Saint-Martin et Saint-Barthélémy). Ces îles ne font plus partie intégrante de ce DOM depuis 2007 suite à l'obtention du statut de Collectivités d'Outre-Mer (COM) mais restent dépendantes de l'Agence Régionale de Santé (ARS) de Guadeloupe.

Ses missions principales sont les mêmes que celles de tous les COREVIH nationaux (25), missions auxquelles se rajoute la coordination des CeGIDD (quatre dont deux en Guadeloupe continentale).

En 2020, 1 887 PVVIH sont suivies et ont été vues au moins une fois durant l'année dans l'un des trois centres hospitaliers du territoire couverts par le COREVIH (Centre Hospitalier Universitaire de la Guadeloupe (CHUG), Centre Hospitalier de Basse-Terre (CHBT) et Centre Hospitalier de Saint-Martin / Saint-Barthélemy (CHSM) (*figure 10*). Au CHUG, il y a un service de maladie infectieuse et tropicale (SMIT) assurant le suivi spécialisé ambulatoire en collaboration étroite avec des médecins généralistes référents. Il n'existe pas de médecins généralistes ou spécialisés dans le suivi du VIH en libéral hormis à Saint-Martin. Comme au CHRU de Nancy, il existe au CHUG une équipe pluridisciplinaire assurant l'ETP.

Au CHUG, la majorité des patients recevant un TARV le récupère en officine.

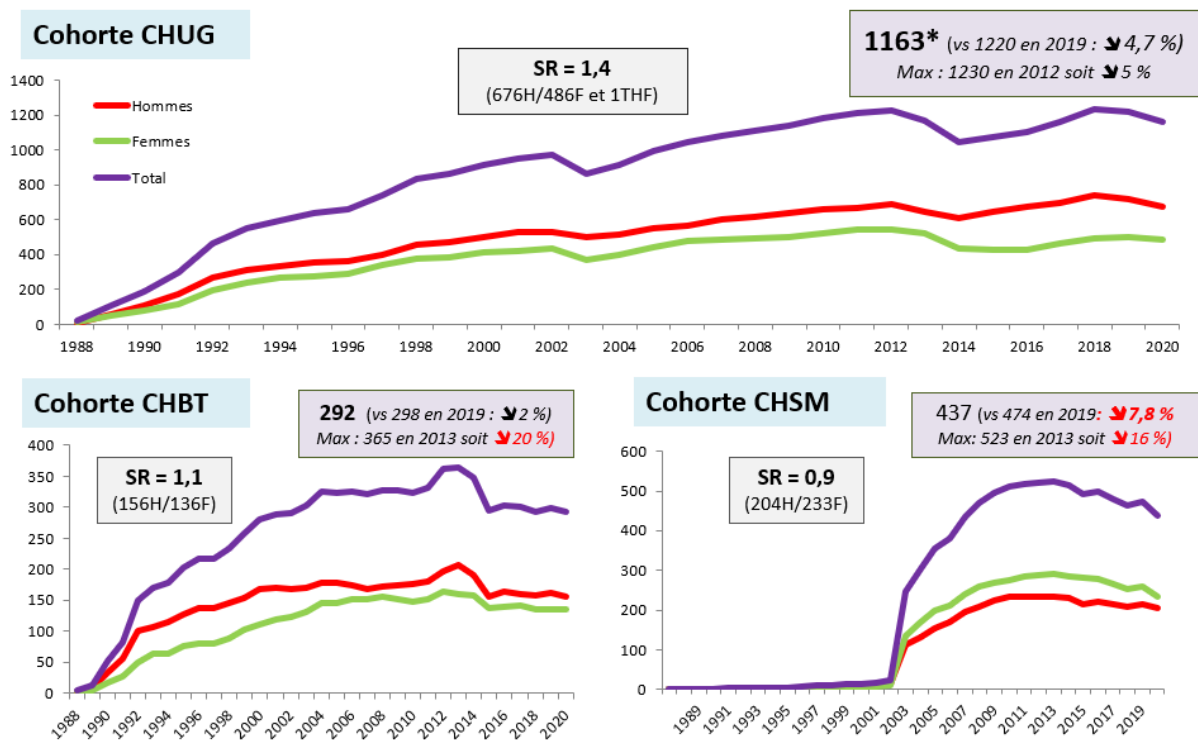


Figure 10. Evolution du nombre total de PVVIH suivis par année (13)

IV. Présentation des antirétroviraux

1. Historique

La Zidovudine, appelée également AZT, fut le premier antirétroviral à être utilisé chez les patients séropositifs. En 1986, les essais cliniques réalisés sur des patients de huit villes américaines ont cessé au bout de quatre mois en raison des effets spectaculaires que l’AZT avait sur le virus. L’année suivante l’AZT fut commercialisé et devenait le premier médicament antirétroviral enregistré par l’administration américaine.

Malheureusement, les études suivantes ne furent pas aussi optimistes. Des essais cliniques réalisés en Europe ont démontré qu’à long terme, l’utilisation de l’AZT s’avérait toxique et ne présentait aucun intérêt thérapeutique, surtout si le patient avait commencé à prendre le médicament avant l’apparition des symptômes du SIDA. Les patients en bonne santé qui prenaient de l’AZT mouraient plus rapidement que les personnes malades. La prise d’un seul antirétroviral à la fois, la monothérapie, n’avait qu’un intérêt thérapeutique à court terme, la mutation rapide du virus entraînant rapidement un problème de résistance aux médicaments.

Dans les années qui suivent de nouveaux médicaments appartenant pour certains à de nouvelles classes furent mis sur le marché. Les études ont alors montré que la bithérapie s'avérait plus efficace si les deux médicaments agissaient sur des cibles du cycle viral différentes (27).

C'est en 1996 lors d'une conférence médicale à Boston que sont présentés des résultats très encourageants d'une association de trois médicaments, dont une classe de molécule innovante, les inhibiteurs de la protéase. C'est le début des trithérapies modernes. En dépit de cette découverte, tous les malades ne peuvent avoir accès à ces nouveaux traitements. Dans certains pays dont la France, l'idée d'un tirage au sort a été évoquée afin de déterminer qui aurait ou non droit à une trithérapie, synonyme de survie à cette époque. Après cette indignation et une lutte acharnée des associations de lutte contre le SIDA dont AIDES, les malades ont obtenu l'accès à ces nouveaux traitements en France la même année. En juillet 1996, l'efficacité des trithérapies est validée par les chercheurs, mais les effets à long terme restent cependant inconnus. Vingt ans plus tard, les trithérapies ont sauvé des millions de personnes dans le monde entier et plus personne ne doute de leur intérêt, pour la santé des individus et l'arrêt des contaminations (28) (*figure 11*).

Depuis 2015, il est recommandé que toute personne séropositive au VIH commence un traitement antirétroviral (TARV), sans attendre la baisse du nombre de leurs cellules immunitaires et peu importe le niveau de celles-ci. Autrefois, il fallait attendre que le nombre de LT CD4 soit en dessous d'un certain niveau chez les PVVIH asymptomatiques, mais ce n'est plus le cas. Si un traitement est commencé très tôt après la découverte de la séropositivité, la santé du patient s'avère mieux préservée à court et long terme. Cette mise sous traitement (trithérapie ou bithérapie) précoce permet une espérance de vie comparable à celle de la population générale (28).

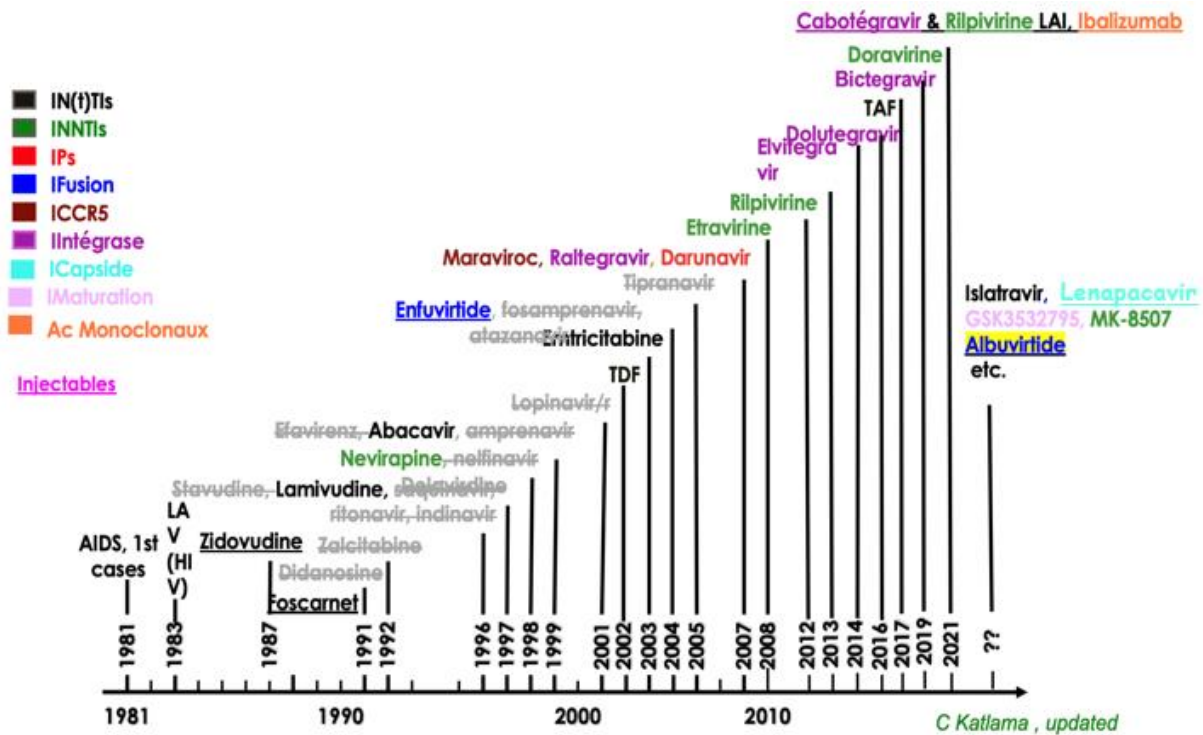


Figure 11. Historique des antirétroviraux (29)

2. Les différentes classes d'antirétroviraux

Les ARV agissent en bloquant certaines étapes du cycle de multiplication du VIH.

Actuellement, il existe huit classes de médicaments antirétroviraux agissant à des étapes différentes du cycle de réplication du virus (28) :

- Les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse du VIH (INTI ou N)
- Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH (INNTI ou NN)
- Les inhibiteurs de la protéase du VIH ou antiprotéases boostés (IP ou IPb)
- Les inhibiteurs de l'intégrase du VIH (INI ou II)
- Les inhibiteurs de fusion (IF)
- Les inhibiteurs ou antagonistes du récepteur CCR-5.

Dans les deux dernières années, deux nouvelles classes d'ARV ont été développées (30) :

- Inhibiteurs de fixation : Les inhibiteurs d'attachement (Fostemsavir) et les inhibiteurs du post-attachement (Ibalizumab)
- Les inhibiteurs de maturation ou de capsid (Lenacapavir) (figure 12).

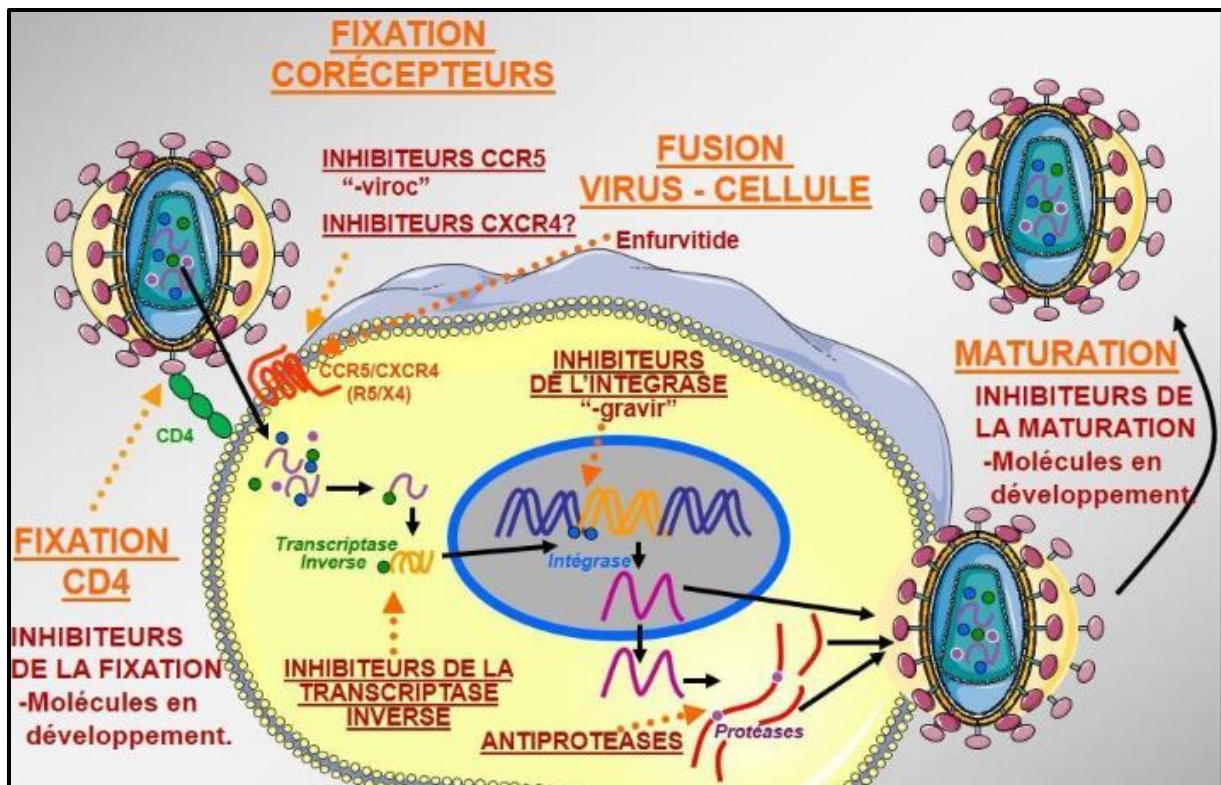


Figure 12. Schéma indiquant les différents niveaux d'action des antirétroviraux (31)

Les objectifs du traitement sont d'améliorer la survie et la qualité de vie du patient en restaurant son immunité avec comme cible un taux de LT CD4 $> 500/\text{mm}^3$ et en réduisant les morbidités associées à l'infection. De plus, il a pour but de diminuer les risques de contamination en rendant la charge virale indétectable. Le traitement antirétroviral est un outil de prévention majeur avec le « Treatment as prevention (TasP) » et la « Prophylaxie pré-exposition (PrEP) ». Aujourd'hui, il a été établi que les PVVIH ayant une charge virale indétectable ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle, par le sang ou de la mère à l'enfant (32).

A. Les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)

A1. Mécanisme d'action

Ce sont des analogues de structure des nucléosides et nucléotides ayant un effet terminateur de chaîne et efficaces sur le VIH-1 et VIH-2. Ils sont incorporés dans la chaîne d'ADN et bloquent l'élongation de cette chaîne.

On y trouve la Zidovudine (AZT), la Stavudine (D4T) et la Didanosine (DDI), médicaments historiques qui ne sont plus utilisés dans les trithérapies prescrites en France au début de la maladie, au profit d'INTI produisant moins d'effets indésirables, notamment le Ténofovir

alafénamide fumarate (TAF), le Ténofovir disoproxil fumarate (TDF), l'Abacavir (ABC), la Lamivudine (3TC) et l'Emtricitabine (FTC) (33).

A2. Résistances

Les « thymidine analog mutations (TAMs) » sont à l'origine d'une résistance progressive à l'ensemble des INTI, à différents niveaux (51).

La diminution d'incorporation des nucléotides ou nucléosides artificiels au bénéfice de nucléotides naturels est une autre forme de résistance. La mutation M184V est sélectionnée par l'Emtricitabine (FTC) et la Lamivudine (3TC). Les mutations K65R/N/E sont sélectionnées par l'Abacavir, le TDF et la Didanosine. La mutation L74V est présente chez l'Abacavir et la Didanosine. Dans cette classe d'antirétroviraux la barrière génétique du VIH est variable selon les molécules. Le TAF, présente une robustesse virologique semblable à celle du TDF (34).

A3. Effets indésirables

Tous les médicaments de cette famille exposent à une toxicité pouvant se traduire par une altération de l'état général, une lipodystrophie, des douleurs musculaires, des troubles digestifs, des neuropathies périphériques, une insuffisance rénale (IR) et une acidose lactique (rare avec la commercialisation des substances plus récentes).

On retrouve également des effets indésirables spécifiques à certains antirétroviraux, comme l'Abacavir qui provoque des réactions d'hypersensibilité potentiellement graves chez les patients porteur de l'allèle HLA-B*5701. C'est pourquoi ce marqueur génétique doit obligatoirement être recherché par test sanguin avant la prescription de cette molécule. De plus, ce médicament présenterait un impact cardiovasculaire négatif, selon des études. Il est donc fort probable qu'il soit de moins en moins utilisé (35).

La Zidovudine peut être responsable d'anémie mais n'est quasiment plus utilisée de nos jours. Le Ténofovir engendre des tubulopathies rénales ou syndrome de Fanconi notamment pour la forme disoproxil fumarate (TDF) contrairement à la forme alafénamide (TAF) qui entraîne moins de toxicité osseuse et rénale mais possède un surrisque potentiel de dyslipidémies et de prise de poids. Les effets indésirables de ces médicaments sont à prendre en compte avant l'initiation du traitement (33).

A4. Contre-indications

Les principales contre-indications à l'administration des INTI sont la présence d'une hypersensibilité à l'un des composants des médicaments, l'allaitement, l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique. La présence de l'allèle HLA-B*5701 contre-indique l'usage de l'Abacavir, (33).

A5. Interactions

Les INTI présentent peu d'interactions médicamenteuses car leur métabolisme n'implique pas les cytochromes P450.

Cependant, ces antirétroviraux sont éliminés par voie rénale, sauf l'Abacavir (élimination mixte) et nécessitent de ce fait, une adaptation de leur posologie en fonction de la clairance rénale. Il est possible de doser le Ténofovir en prévention de la néphrotoxicité (36).

B. Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

B1. Mécanisme d'action

Ce sont des inhibiteurs directs de la transcriptase inverse du virus par effet inhibiteur allostérique qui sont efficaces uniquement sur le VIH-1. Dans cette classe il est retrouvé les INNTI de première génération qui sont la Névirapine (NVP) et l'Efavirenz de moins en moins utilisés au profit de ceux de deuxième génération comprenant l'Etravirine (EVR), la Rilpivirine (RPV) et la Doravirine (DOR) qui est le dernier commercialisé. Ces molécules ne doivent jamais être utilisées seules, sinon le VIH peut développer facilement une résistance susceptible de compromettre l'efficacité des traitements ultérieurs (33).

B2. Résistances

Ce sont essentiellement des molécules vis-à-vis desquelles la « barrière génétique » du VIH-1 est faible, une seule mutation pouvant leur conférer une résistance élevée et souvent croisée à l'ensemble des molécules de la même classe hors Etravirine et Doravirine (51). Elles sont inactives contre le VIH-2.

L'Etravirine, présentant un profil légèrement différent, est active sur des virus ayant sélectionnés des mutations de résistance à l'Efavirenz et à la Névirapine jusqu'à un certain nombre de mutations. A l'inverse, l'Etravirine ne pourra pas être utilisée après un échec à la Rilpivirine du fait de la présence des mutations de résistance croisée sélectionnées par cette dernière (34).

B3. Effets indésirables

Les effets indésirables de l'Efavirenz, de la Névirapine et de l'Etravirine sont principalement cutanés avec l'apparition de rougeurs de la peau mais rarement une éruption cutanée étendue grave. Des atteintes hépatiques sont également possibles avec la Névirapine. Des troubles neuropsychiques, comme des vertiges, des somnolences, des cauchemars, des troubles de la concentration et un syndrome dépressif ont été observés avec l'Efavirenz. Ce dernier présente également un effet tératogène et est donc déconseillé chez la femme enceinte. Les effets indésirables les plus fréquents de la Doravirine sont des nausées et des maux de tête. La Rilpivirine peut provoquer de la fatigue, une éruption cutanée, des troubles hépatiques, des troubles du sommeil et des dyslipidémies (33).

B4. Contre-indications

Toute hypersensibilité aux composants du produit, la grossesse, l'allaitement, l'insuffisance hépatique sévère et certaines associations sont des contre-indications à l'utilisation des INNTI. De plus, la Rilpivirine est contre-indiqué en association avec les inhibiteurs de la pompe à protons qui diminuent son absorption (37).

B5. Interactions

Ces médicaments sont de puissants inducteurs enzymatiques (sauf la Rilpivirine) leur conférant un fort potentiel d'interactions médicamenteuses. De plus, l'Etravirine est métabolisée par le CYP2C19, ce qui lui confère un profil d'interactions différent. Ce risque d'interaction peut amener le médecin à faire doser la concentration sanguine des antirétroviraux utilisés en association afin d'ajuster les dosages (33).

Les INNTI sont éliminés par voie biliaire sous forme métabolisée, il est donc nécessaire d'adapter leur posologie en cas d'insuffisance hépatique (33).

C. Les inhibiteurs de la protéase (IP)

C1. Mécanisme d'action

Les IP sont des molécules capables de se lier sur le site actif de la protéase du VIH conduisant ainsi à la formation de particules virales immatures donc non infectieuses. Le Darunavir (DRV), l'Atazanavir (ATV), le Lopinavir et le Ritonavir sont les principaux médicaments actuellement utilisés appartenant à cette classe. En effet le Tipranavir et le Fosamprénavir disposent toujours d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) mais ne devraient plus être initiés en raison d'une plus grande complexité d'utilisation ainsi que d'un profil de sécurité et/ou d'efficacité moins favorables que les IP plus récents. Le Saquinavir et l'Indinavir sont en arrêt de commercialisation, respectivement depuis 2017 et 2018 (38).

Le Ritonavir était utilisé initialement pour ses propriétés antivirales sur le VIH mais du fait de sa tolérance médiocre il n'est plus utilisé qu'à très faible dose pour « booster » les autres IP (maintenant des concentrations efficaces dans le sang plus longtemps, réduisant ainsi le nombre de prises quotidiennes) (33).

C2. Résistances

La résistance aux IP est liée à des mutations situées dans un premier temps au niveau du site actif de l'enzyme et dans un second temps à distance de ce dernier. Cela correspond à un phénomène graduel avec une accumulation progressive de mutations. Sous traitement, il y a une distinction entre les mutations primaires, sélectionnées les premières lors d'un échappement virologique au traitement, très fréquemment situées au niveau du site actif de l'enzyme, et les mutations secondaires qui s'accumuleront et aggraveront la résistance.

Certaines de ces mutations primaires sont caractéristiques d'un IP, comme la mutation I50L sélectionnée par l'Atazanavir chez des patients naïfs de traitement, qui, *in vitro*, n'engendre pas de résistance croisée avec les autres IP. Les échappements aux inhibiteurs de protéases associés au Ritonavir chez les patients naïfs, sont associés à de très faible sélection de mutations dans la protéase, de même que dans la transcriptase inverse. Ceci est réel lors d'induction de traitement combinant des INTI avec des IP. Dans les autres cas d'induction de traitement, la sélection de mutation de résistance est plus courante, même à de très faibles niveaux de rebond virologique (50 à 100 copies/mL). Cela concourt à ne pas recommander de telles stratégies. En outre, de

multiples études ont montré que la présence de mutations dans le gène gag, au niveau des sites de clivage ou à proximité, semble provoquer in vitro une résistance aux IP (34).

C3. Effets indésirables

Les effets indésirables principalement retrouvés sont des anomalies du métabolisme glucido-lipidique, des hépatotoxicités, des pancréatites et des troubles musculaires. Le Ritonavir provoque spécifiquement des troubles digestifs notamment des diarrhées et douleurs abdominales et l'Atazanavir peut être responsable d'hyperbilirubinémie (33).

C4. Contre-indications

Une hypersensibilité aux différents composants du produit, une insuffisance hépatique modérée à sévère et l'allaitement sont des contre-indications à l'utilisation des IP (38).

C5. Interactions

Ces IP sont métabolisés par le CYP3A4 dont ils sont de puissants inhibiteurs engendrant ainsi de nombreuses interactions médicamenteuses. Le Ritonavir particulièrement, est un inhibiteur très puissant du CYP3A4. L'association de ces IP à des médicaments éliminés par le CYP450 entraîne une augmentation de la concentration plasmatique de ces médicaments et potentialise donc la toxicité éventuelle de ces derniers.

En outre, certains médicaments peuvent modifier la concentration des IP dans le sang, si elle est trop élevée celle-ci est à l'origine d'effets indésirables, au contraire si elle est trop faible, elle favorise l'apparition de virus résistants. Pour contrer ce type de problème, le médecin peut demander de doser la concentration sanguine d'inhibiteur de la protéase afin d'ajuster le dosage prescrit au patient (33).

D. Les inhibiteurs de l'intégrase (INI)

D1. Mécanisme d'action

L'intégrase est nécessaire à la réplication du virus dans l'organisme. En bloquant cette enzyme, les INI perturbent l'intégration de l'ADN du VIH dans l'ADN des cellules hôtes CD4. Le Raltégravir (RAL), le Dolutégravir (DTG), l'Elvitégravir (EVG) et plus récemment le Bictégravir (BIC) et le Cabotégravir (CGB) sont les représentants de cette classe. Ils sont

utilisés en association avec d'autres antirétroviraux. Le Cabotégravir est une molécule ayant une forme galénique à longue durée d'action lui permettant des administrations plus espacées dans le temps sous forme intramusculaire (IM) par rapport aux autres antirétroviraux (33).

D2. Résistances

La résistance aux INI de première génération (Raltégravir et Elvitégravir) est en lien avec la sélection de trois profils majoritaires initialement distincts. Ils sont associés à une ou plusieurs mutations secondaires mises en exergue en cas d'échappement virologique au Raltégravir et à l'Elvitégravir. Ces deux molécules possèdent une résistance croisée quasi-absolue. La barrière génétique du VIH à l'égard du Raltégravir et de l'Elvitégravir est faible, une seule mutation peut engendrer immédiatement une résistance complète à ces molécules (34).

Lorsque le Raltégravir, l'Elvitégravir ou le Dolutégravir sont utilisés en relais chez des patients ayant une charge virale indétectable, la vigilance est recommandée sur l'efficacité des molécules associées et il est impératif de vérifier précisément dans le dossier clinique et dans l'historique des résultats des tests de résistance que celles-ci sont totalement actives. Il est nécessaire d'être très attentif car une réplication virale même à faible niveau (50 à 200 copies/mL) peut souvent s'accompagner de sélection de mutations de résistance dans le gène de l'intégrase (34).

D3. Effets indésirables

De façon générale, les INI ont un bon profil de tolérance. Le Raltégravir peut provoquer des douleurs musculaires et des troubles digestifs. Le Dolutégravir peut engendrer des troubles neuropsychiques. L'Elvitégravir peut être à l'origine de troubles rénaux et digestifs (39). En outre, depuis quelques années les inhibiteurs de l'intégrase ont été associés à une prise de poids chez les PVVIH. Des cas cliniques ont évoqué un surrisque de diabète chez les patients recevant ces médicaments (40).

D4. Contre-indications

L'utilisation des INI durant la grossesse est actuellement soumise à débat. Certains pays les déconseillent et d'autres les utilisent en première intention même lors d'un désir de grossesse. Le Dolutégravir est jugé embryotoxique dans certaines études alors que dans d'autres cette toxicité n'a pas été retrouvée. Concernant le Bictégravir, il n'est pas recommandé au premier

trimestre car il n'y a pas d'études réalisées permettant de savoir s'il est embryotoxique ou non. Certains de ces médicaments étaient contre-indiqués chez les enfants âgés de moins de 16 ans, mais cela est en cours d'évolution et de changement (33).

D5. Interactions

Le Raltégravir et le Dolutégravir sont éliminés par voie hépatique via le mécanisme de glucuroconjugaison et présentent peu d'interactions médicamenteuses. L'Elvitégravir est toujours utilisé en association avec un boosteur, le Cobicistat qui un inhibiteur du CYP3A4 pouvant ainsi être à l'origine d'interactions médicamenteuses (33).

E. Les inhibiteurs de fusion (IF)

E1. Mécanisme d'action

Les inhibiteurs de fusion perturbent l'entrée du virus dans de nouveaux lymphocytes. Actuellement, l'Enfuvirtide (T-20) est le seul représentant de cette famille et est efficace uniquement sur le VIH-1. Il s'administre sous la forme de deux injections sous-cutanée par jour, essentiellement dans les situations d'échec liées à des multirésistances (33).

E2. Résistances

Des changements d'acides aminés en position 36 à 45 du domaine HR1 de la gp41, entraîne une résistance à l'Enfuvirtide. Ces mutations apparaissent très rapidement lors de réplication virale sous Enfuvirtide. Il n'est pas connu de résistance croisée entre l'Enfuvirtide et d'autres inhibiteurs d'entrée tels que les antagonistes du récepteur CCR5 (34).

E3. Effets indésirables

Les réactions d'irritation au site d'injection sont très fréquentes (98 % des patients) lors de l'utilisation de l'Enfuvirtide. Il peut également provoquer des pneumopathies, des neuropathies périphériques et une perte de poids (33).

E4. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un des composants du produit (41).

E5. Interactions

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'est attendue entre l'Enfuvirtide et les médicaments métabolisés par les enzymes du CYP450 administrés en association (42).

F. Les antagonistes du récepteur CCR-5

F1. Mécanisme d'action

Comme les inhibiteurs de fusion, les antagonistes du récepteur CCR5 bloquent l'entrée d'un certain type de VIH, appelés les VIH « à tropisme CCR5 », dans de nouveaux lymphocytes. Le Maraviroc (MVC) est prescrit chez les patients infectés par ce type de VIH (s'évaluant à partir d'une prise de sang). Il est préférentiellement réservé aux patients qui ont déjà reçu d'autres classes d'antirétroviraux (33).

F2. Résistances

Les patients en échec virologique sous antagoniste de CCR5 doivent réaliser un test génotypique qui permettra de déterminer le tropisme mais également l'étude des mutations naissant sous traitement dans la gp120. Divers mécanismes d'échappement viral aux inhibiteurs de CCR5 ont été décrits, incluant soit l'émergence d'une sous-population X4 minoritaire à l'instauration du traitement, le cas le plus courant, soit l'émergence de virus R5 qui résiste à l'antagoniste de CCR5. Il est nécessaire d'obtenir des analyses génotypiques et phénotypiques complémentaires afin de mieux analyser les déterminants de la résistance à cette famille d'inhibiteurs (34).

F3. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont des nausées, des diarrhées, de la fatigue et des céphalées (43).

F4. Contre-indications

Cet antirétroviral est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un de ses excipients (43).

F5. Interactions

Le Maraviroc est métabolisé par les CYP3A4 et CYP3A5. La co-administration de Maraviroc avec des médicaments inducteurs du CYP3A4 peut diminuer les concentrations de Maraviroc et réduire ses effets thérapeutiques. La co-administration de Maraviroc avec des médicaments inhibiteurs du CYP3A4 peut augmenter les concentrations plasmatiques du Maraviroc. C'est pourquoi, un ajustement de la dose de Maraviroc est recommandé lorsqu'il est co-administré avec des inhibiteurs et/ou des inducteurs puissants du CYP3A4 (33).

3. Les associations de classes

A. Les associations de classes en fonction du type de virus

Les médicaments contre le VIH sont prescrits sous forme d'associations de plusieurs molécules antivirales appartenant à des classes différentes. Le plus fréquemment, pour le traitement du VIH -1, elles se composent de deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse associés à un inhibiteur d'intégrase ou à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ou enfin à un inhibiteur de la protéase « boosté » par le Ritonavir (IP/r).

Dans le cas particulier du VIH-2, moins courant, la trithérapie se compose en règle générale de deux INTI associés soit à un inhibiteur de la protéase (Lopinavir ou Darunavir) « boosté » par le Ritonavir, soit à un inhibiteur d'intégrase (Raltégravir ou Dolutégravir) (33).

B. Les médicaments à combiner

Les médicaments cités ci-dessous ne doivent pas être administrés seuls, ils doivent toujours être associés à au moins une voire deux autres molécules. Pour certains il existe différents dosages (44).

B1. Les INTI

Il y a la Zidovudine (Rétrovir®), de moins en moins utilisée mais toujours commercialisée, l'Abacavir (Ziagen®), l'Emtricitabine (Emtriva®), la Lamivudine (Epivir®) puis le TDF (Viread®) et le TAF. Ces médicaments ont une posologie d'un comprimé par jour sauf le Ziagen® (deux comprimés par jour en une ou deux prises) (44).

B2. Les INNTI

Dans cette classe, il y a l'Efavirenz, l'Etravirine (Intelence®), la Névirapine (Viramune®), la Rilpivirine (Edurant®) et le dernier sorti sur le marché, la Doravirine (Pifeltro®). Les INNTI de première génération sont à administrer toutes les douze ou vingt-quatre heures en fonction du dosage et de la forme galénique (libération prolongée). Les médicaments de seconde génération (Rilpivirine et Doravirine) ont une posologie d'un comprimé, une fois par jour (44).

B3. Les IP

Ils s'utilisent dans la majorité des cas boostés, soit avec le Ritonavir (Norvir®) ou le Cobicistat, afin de réduire le nombre de prises. En France, il n'existe pas de molécule contenant uniquement le Cobicistat. Le Kaletra®, est la seule association d'IP combinant dans le même comprimé le Lopinavir avec son boost, le Ritonavir. Sa posologie peut varier de quatre comprimés en une prise par jour à deux comprimés en deux prises par jour (41).

Il y a également l'Atazanavir (Reyataz®), de moins en moins utilisé, dont la posologie est d'un comprimé par jour associé avec le Ritonavir (41). Enfin, il y a le Darunavir (Prezista®), le plus utilisé qui s'administre en une ou deux prises par jour selon la situation virologique (44).

B4. Les INI

L'Elvitégravir et le Bictégravir, n'existent pas seuls et non combinés. En revanche, le Raltégravir (Isentress®) pouvant être administré en un ou deux comprimés, en une ou deux prises par jour et le Dolutégravir (Tivicay®) dont la posologie est d'un comprimé une ou deux fois par jour (si résistance intermédiaire) sont disponibles seuls (44).

B5. Les inhibiteurs CCR5

Dans cette classe, il y a uniquement le Maraviroc (Celsentri®), s'administrant en un comprimé deux fois par jour ou deux comprimés deux fois par jour et est toujours en association dans des schémas de trithérapies ou multithérapies (44).

B6. Les formes « long acting » (LA)

Il existe l'association de Cabotégravir (Vocabria®) et de Rilpivirine (Rekambys®) dont la particularité est l'administration en injection intramusculaire (IM). La posologie correspond à une injection de chaque molécule tous les deux mois. Avant l'administration sous forme IM, il est souhaitable de prendre un traitement préliminaire par voie orale, pendant au moins 28 jours, constitué de Vocabria® et d'Edurant® (Rilpivirine). La spécialité Vocabria® existe donc sous forme injectable et comprimé (44).

C. Les associations de classes fixes

Les associations présentées ci-dessous sont des médicaments concentrant deux ou trois principes actifs en un seul comprimé, c'est ce qu'on appelle les single tablet regimen (STR). Il existe des STR pour les trithérapies (STR-TRI) et pour les bithérapies (STR-BI). Ces STR permettent de réduire la quantité de comprimés à prendre quotidiennement et ainsi améliorent la qualité de vie du patient et l'observance (45).

Toutes les associations incluant du TDF ou TAF ont l'avantage d'être actives sur le VIH et également sur le virus de l'hépatite B (VHB).

La posologie de ces médicaments est d'un comprimé, une fois par jour en une prise, associés ou non à une ou plusieurs autres molécules en fonction des stratégies et/ou schémas thérapeutiques (44).

C1. Les STR-trithérapie : tout en un

Les premières trithérapies STR mises à disposition étaient :

- Le Trizivir®, associant 3 INTI (Zidovudine + Lamivudine + Abacavir) quasiment plus utilisé mais toujours commercialisé
- L'Atripla® (Emtricitabine + TDF + Efavirenz) qui n'est plus commercialisé mais son générique le reste (46).

Depuis une dizaine d'années le nombre des STR-TRI a augmenté, mais il n'existe pas de STR contenant un IPb en France, contrairement dans d'autres pays. La seule association avec un IPb est le Symtuza® constitué de Darunavir / Cobicistat / Emtricitabine / TAF qui présente un service médical rendu insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM. Il n'est donc pas inscrit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (47).

Actuellement, il y a donc deux types de STR TRI disponibles en France, ceux associant 2 INTI + 1 INNTI et ceux plus récents associant 2 INTI + 1 INI (44).

C1a. Les STR-trithérapie associant 2 INTI + 1 INNTI

Le premier autorisé sur le marché est l'Atripla®, ensuite l'Eviplera® (Emtricitabine / TDF / Rilpivirine), puis l'Odefsey® qui présente la même composition que l'Eviplera® mais il contient du TAF à la place du TDF lui conférant une moindre toxicité rénale et osseuse. Enfin, récemment sorti, le Delstrigo® (Lamivudine / TDF / Doravirine), contient de la Doravirine qui est le dernier INNTI arrivé sur le marché. Dans ce comprimé STR, cette molécule est en association avec le TDF et non le TAF (44).

C1b. Les STR-trithérapie associant 2 INTI + 1 INI

Le Stribild® (Emtricitabine / TDF / Elvitégravir / Cobicistat) est le premier mis sur le marché et a été progressivement remplacé par le Genvoya® (Emtricitabine / TAF / Elvitégravir / Cobicistat) qui intègre le TAF à la place du TDF. Dans ces deux STR, il y a le Cobicistat dont le but est de booster l'Elvitégravir mais qui induit plus d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses (44).

Ensuite, est sorti le Triumeq® (Abacavir / Lamivudine / Dolutégravir), n'ayant plus de boost et dans lequel le Dolutégravir est associé à de l'Abacavir. Il n'existe pas de STR-TRI associant le Dolutégravir avec Lamivudine ou Emtricitabine et TAF ou TDF. En 2018, le Biktarvy® (Emtricitabine / TAF / Bictégravir) a été mis sur le marché, contenant du TAF (44).

C2. Les STR-bithérapie : tout en un

Actuellement sur le marché, il existe des STR en bithérapie, qui peuvent être utilisés seuls ou en association et d'autres uniquement en association (44).

C2a. Les STR-bithérapie à utiliser en association

Les STR Kivexa® (Abacavir / Lamivudine) et Truvada® (Emtricitabine / TDF) sont non recommandés en utilisation seule en bithérapie, mais en association avec un INI ou IPb (44). Le Descovy® (Emtricitabine / TAF) est autorisé sur le marché depuis 2016, mais indisponible à la vente faute d'accord sur son prix (48).

C2b. Les STR-bithérapie à utiliser seuls ou en association

Il existe deux STR-BI, per os, le Juluca® (Dolutégravir / Rilpivirine) et le Dovato® (Dolutégravir / Lamivudine) qui peuvent s'utiliser en allègement d'un TARV. Le Dovato® mis récemment sur le marché (AMM 2020) présente l'avantage de pouvoir être utilisé chez les patients naïfs de traitement à condition d'avoir une CV < 100 000 copies/mL et plus de 200 CD4/mm³ (49) (annexe 1).

4. Les recommandations d'utilisation des antirétroviraux

A. Le choix du premier traitement antirétroviral

Le choix du premier traitement ARV doit être effectué par un médecin expérimenté dans la prise en charge des PVVIH. Un bilan paraclinique est réalisé avant l'instauration du premier traitement. Le patient doit être préparé à l'initiation du traitement. Il doit être informé sur les bénéfices, les risques et les inconvénients du traitement, sur l'éducation thérapeutique enseignée et les recommandations hygiéno-diététiques à suivre.

Actuellement, au vu de l'efficacité des nouveaux TARV il est possible d'initier un traitement le jour de la prise en charge à condition de choisir une association sans Abacavir (allèle HLA-B*5701) et ayant le moins de risque de résistance primaire (orientation vers les INI dont le Dolutégravir ou le Bictégravir ou les INNTI de deuxième génération dont la Rilpivirine ou la Doravirine) (50).

Le premier traitement ARV doit permettre de rendre la CV < à 50 copies/mL en six mois. Au cours des premiers mois de traitement, il convient de réaliser une mesure de la charge virale plasmatique à un mois du début du traitement, date à laquelle la CV doit avoir baissé d'au moins 2 log copies/mL, puis à trois mois du début de l'initiation du traitement, date à laquelle la CV doit être inférieure à 400 copies/mL et à six mois après l'instauration du traitement, date à

laquelle la CV doit être inférieure à 50 copies/mL. La non-atteinte de ces objectifs intermédiaires nécessite de rechercher systématiquement une mauvaise observance, des interactions médicamenteuses ou un sous-dosage des ARV (notamment par dosage plasmatique de certaines classes de médicaments) et de corriger sans délai la cause identifiée (50).

Chez certains patients, la CV ne devient inférieure à 50 copies/mL qu'après plus de six mois de traitement. Ceci s'observe notamment lorsque la CV initiale est supérieure à 5 log copies/mL ou les LT CD4 inférieurs à 200/mm³. Chez ces patients, si la CV est inférieure à 200 copies/mL à six mois et en décroissance régulière, il est possible d'attendre qu'elle devienne inférieure à 50 copies/mL sous surveillance rapprochée pendant quatre à six mois sans intervention supplémentaire (50).

A1. Les considérations pour le choix du premier traitement antirétroviral

Actuellement, plus d'une vingtaine d'ARV répartis en huit classes médicamenteuses sont disponibles.

En 2018, une trithérapie de première ligne reste une association de deux INTI avec un troisième agent. Il existe de nombreuses options validées en termes d'efficacité immuno-virologique.

Le choix du premier traitement doit être individualisé en accord avec le patient, l'objectif étant d'atteindre un niveau maximal d'observance. Le choix du premier traitement prend en compte :

- Le niveau de charge virale (inférieure ou supérieure à 100 000 copies/mL)
- La tolérance attendue du traitement
- La facilité de prise en fonction des conditions et du rythme de vie du patient
- Les interactions médicamenteuses attendues avec d'éventuels autres traitements concomitants
- Les comorbidités (cardio-vasculaire, rénale, hépatique)
- Les coinfections (VHB principalement)
- Les conduites addictives
- Les troubles psychiatriques
- L'existence d'une tuberculose
- Les résultats du test de résistance génotypique pré-thérapeutique
- Les conséquences potentielles d'un échec sur les options thérapeutiques ultérieures
- Les résultats de la recherche de l'allèle HLA-B*5701 (si Abacavir envisagé)

- Le coût du traitement.

Il est important d'avoir conscience que la réponse thérapeutique au premier TARV conditionne l'évolution thérapeutique ultérieure et qu'aucun schéma thérapeutique ne peut être optimal pour tous les patients. La composition sera adaptée en fonction de la tolérance et de la réponse virologique (50).

A2. Les schémas recommandés pour l'initiation d'un traitement antirétroviral en France

Deux associations fixes d'INTI sont recommandées préférentiellement en raison de leur efficacité, de leur tolérance et de leur simplicité d'emploi (un comprimé par jour). Ce sont les associations TDF ou TAF / Emtricitabine et Abacavir / Lamivudine. Ces associations fixes d'INTI sont combinées à un troisième agent pouvant être soit un INNTI, soit un INI ou alors un IP/r.

Si, à l'issue de l'analyse d'une situation individuelle, plusieurs associations décrites dans le tableau ci-dessous peuvent être retenues chez un patient donné, la décision devra prendre en compte le coût du traitement et les associations les moins onéreuses seront privilégiées. Dans tous les cas, le choix du traitement antirétroviral de première ligne doit être explicité et discuté avec le patient (50).

Ces recommandations du groupe d'experts (Rapport Morlat) datent d'avril 2018 et sont en cours d'actualisation (*tableau II*).

Tableau II. Options recommandées pour l'initiation d'un premier traitement antirétroviral

2 INTI	INNTI	Commentaires
TAF 25mg / Emtricitabine 200mg	Rilpivirine 25mg	Uniquement si CV < 5 log copies/mL Précaution si LT CD4 < 200/mm ³ Contre-indications si clairance de la créatinine (Clcr) < 30 mL/min et avec IPP
TDF 245mg / Emtricitabine 200mg	Rilpivirine 25mg	Uniquement si CV < 5log copies/mL Précaution si LT CD4 < 200/mm ³ et Clcr < 80mL/min Contre-indication avec IPP
2 INTI	INI	Commentaires
TDF 245mg / Emtricitabine 200mg	Dolutégravir 50mg	Précaution si Clcr < 80 mL/min Peu d'interactions médicamenteuses
Abacavir 600mg / Lamivudine 300mg	Dolutégravir 50mg	Uniquement si HLA-B*5701 négatif Peu d'interactions médicamenteuses
TAF 10mg / Emtricitabine 200mg	Elvitégravir 150mg / Cobicistat 150mg	Contre-indication si Clcr < 30 mL/min Interactions médicamenteuses avec Cobicistat
TDF 245mg / Emtricitabine 200mg	Raltégravir 1 200mg	Précaution si Clcr < 80 mL/min Pas d'interaction médicamenteuse
2 INTI	IP/r	Commentaires
TDF 245mg / Emtricitabine 200mg	Darunavir 800mg / Ritonavir 100mg	Intérêt si immunodépression profonde, CV élevée, entreprendre un traitement rapidement, grossesse Précaution si Clcr < 80 mL/min Interaction médicamenteuse avec Ritonavir

Les associations TDF / Emtricitabine, TAF / Emtricitabine ou Abacavir / Lamivudine doivent être utilisées préférentiellement dans une première trithérapie. Les associations TDF / Emtricitabine et TAF / Emtricitabine doivent être préférées à Abacavir / Lamivudine si la CV est supérieure ou égale à 5 log copies/mL sauf lorsque le troisième agent est le Dolutégravir ou en cas de risque rénal pour TDF / Emtricitabine. Lorsque la CV est inférieure à 5 log copies/mL, le choix entre Abacavir / Lamivudine, TDF / Emtricitabine ou TAF / Emtricitabine peut être établi au cas par cas en tenant compte d'éléments comme une co-infection par le VHB, une altération de la fonction rénale ou du capital osseux. L'association TDF / Emtricitabine doit être utilisée avec précautions en cas de Clcr inférieure à 80 mL/min ou de risque d'insuffisance rénale, notamment en cas d'association avec un autre médicament néphrotoxique. Cette association doit être évitée, sauf cas particulier, si la Clcr est inférieure à 50 mL/min. Elle est contre-indiquée si la Clcr est inférieure à 30 ml/min.

Le TAF est contre-indiqué si le DFG est inférieure à 30 mL/min. L'association Abacavir / Lamivudine ne peut être utilisée que chez des patients non porteurs de l'allèle HLA-B*5701.

Lorsque que le troisième agent est un IP, il est recommandé d'utiliser le Darunavir qui a une efficacité virologique supérieure au Lopinavir et une meilleure tolérance digestive, lipidique et rénale que ce dernier et que l'Atazanavir.

Lorsqu'un INNTI est utilisé comme troisième agent, il est recommandé d'utiliser la Rilpivirine à condition que la CV avant l'initiation du traitement soit inférieure à 5 log copies/mL. En effet, cette dernière présente une barrière génétique faible, en cas d'échec virologique, les virus isolés à l'échec présentaient plus souvent des mutations de résistance aux autres INNTI et à l'Emtricitabine, à la Lamivudine et au Ténofovir qu'après échec sous Efavirenz. Cependant la Rilpivirine présente un meilleur profil de tolérance par rapport à l'Efavirenz.

Enfin, lorsque le troisième agent est un INI, il est recommandé d'utiliser le Dolutégravir dont l'efficacité et la tolérance en association avec TDF / Emtricitabine ou Abacavir / Lamivudine ont été démontrées dans des essais bien conduits. Il a l'avantage d'être administré en une prise par jour, de ne pas nécessiter de potentialisateur pharmacologique et de ce fait d'exposer à peu d'interactions médicamenteuses. Le faible recul et les effets indésirables neuropsychiques du Dolutégravir en constituent les limites actuelles. En France, le Bictégravir est l'INI le plus utilisé car il existe en association avec le TAF alors que le Dolutégravir n'est pas disponible en STR avec le TAF mais uniquement avec l'Abacavir.

A4. Combinaison thérapeutique initiale chez les personnes adultes naïves d'ARV selon la Société Européenne de Recherche Clinique sur le SIDA (EACS) en 2020

En 2020, les recommandations européennes préconisent l'utilisation d'une trithérapie comme premier TARV avec comme troisième agent, un INI non boosté ayant une barrière génétique élevée (Dolutégravir ou Bictégravir). D'autres classes peuvent être indiquées comme troisième agent, les IP notamment chez les patients présentant des résistances et les INNTI (51).

En France, la combinaison 1INTI + 1INI correspond au Dovato®, elle est recommandée en première intention chez les patients naïfs de traitement, mais à condition d'avoir une CV < 100 000 copies/mL et des CD4 > 200/mm³ (51) (*tableau III*).

Tableau III. Les schémas thérapeutiques recommandés chez les personnes infectées par le VIH commençant un traitement ARV selon l'EACS

Régime	Exigences principales
Régimes recommandés	
2 INTIs + INI (PRÉFÉRÉ)	
ABC/3TC + DTG ABC/3TC/DTG	HLA-B*57:01 négative HBsAg négative
TAF/FTC ou TDF/FTC ou TD- F/3TC + DTG	
TAF/FTC/BIC	
TAF/FTC ou TDF/FTC ou TD- F/3TC + RAL qd ou bid	
1 INTI + INI	
DTG + 3TC	HBsAg négative CV-VIH < 500,000 copies/mL Taux de CD4 > 200 cellules/ μ L
2 INTIs + INNTI	
TAF/FTC ou TDF/FTC ou TD- F/3TC + DOR TDF/3TC/DOR	
TAF/FTC ou TDF/FTC ou TD- F/3TC + RPV TAF/FTC/RPV TDF/FTC/RPV	Taux de CD4 > 200 cellules/ μ L CV-VIH < 100,000 copies/mL Pas sur l'inhibiteur de la pompe à protons Avec de la nourriture
2 INTIs + IP/r ou IP/c	
TAF/FTC ou TDF/FTC ou TD- F/3TC + DRV/c ou DRV/r TAF/FTC/DRV/c	Avec de la nourriture

B. Les situations particulières lors du choix du premier traitement antirétroviral

B1. Les femmes et la grossesse

Il faut s'informer sur le désir ou le projet de grossesse avant d'initier un traitement ARV chez une femme. S'il existe un désir de grossesse exprimé et en l'absence d'utilisation de contraception, la préférence ira vers un schéma sans INNTI. En effet, il existe un risque neurologique associé à l'exposition embryonnaire avec l'Éfavirenz, un risque d'hypersensibilité et d'hépatotoxicité avec la Névirapine et l'absence d'expérience avec la Rilpivirine en début de grossesse. Dans la classe des INI, seul le Raltégravir bénéficie d'une expérience suffisante permettant son utilisation au cours de la grossesse. En l'absence de désir de grossesse chez une femme utilisant une contraception oestroprogestative ou un traitement hormonal substitutif, il

faut vérifier les interactions potentielles avec les oestroprogestatifs oraux. L'efficacité de ces derniers peut être altérée par interaction avec les IP/r et les INNTI (50).

B2. La primo-infection

Le choix du traitement lors d'une primo-infection tiendra compte du court délai d'initiation de celui-ci et de l'épidémiologie des résistances. Dans ce contexte de traitement débuté rapidement, les résultats de la recherche de l'allèle HLA-B*5701 et du test génotypique de résistance ne sont pas disponibles. Le choix d'une trithérapie privilégiera donc l'association de TDF ou TAF / Emtricitabine, en l'absence de maladie rénale, et d'un IP/r, ce d'autant que la CV est élevée. La discussion du 3ème agent doit prendre en considération la tolérance immédiate de la molécule prescrite, sa puissance virologique, sa barrière génétique et les risques d'observance non optimale en l'absence d'éducation thérapeutique préalable. Les IP/r ont été les plus étudiés au moment de la primo-infection. Il n'y a pas de résultats d'essai avec un INI utilisé comme troisième agent en primo-infection. Cependant, les résultats des essais réalisés chez les patients naïfs, ayant une charge virale élevée, peuvent être transposés dans la situation particulière de la primo-infection, conduisant à favoriser le Dolutégravir comme alternative aux IP/r (50).

Une trithérapie comportant TDF ou TAF / Emtricitabine associé au Darunavir/r ou au Dolutégravir est recommandée depuis 2017. L'ajout d'un ARV supplémentaire n'est pas recommandé. Le schéma thérapeutique ultérieur sera adapté en fonction du profil de résistance, avec relais si possible par un schéma simplifié (50).

C. Optimisation du premier traitement antirétroviral

Deux situations se présentent après la primo-prescription d'un TARV :

- Soit le traitement est efficace et permet d'atteindre une charge virale indétectable
- Soit le virus résiste au traitement qui est alors inefficace (52)

C1. En cas de succès virologique

Lorsque le succès virologique est obtenu (CV < 50 copies/mL) soit après une première ligne de traitement ou un traitement relais, il est possible de modifier le TARV. Le but est d'individualiser le traitement afin de gagner en tolérance et/ou simplicité d'administration tout

en maintenant l'efficacité immunovirologique. En effet, le premier TARV n'est pas celui qui sera utilisé à vie (52).

L'ajustement du traitement présente plusieurs objectifs :

- L'amélioration de la qualité de vie du patient (réduction du nombre de prises et/ou d'unités de prises)
- La correction ou prévention des effets indésirables, particulièrement sur le plan cardiovasculaire, métabolique, rénal ou osseux
- La correction ou prévention des interactions médicamenteuses, principalement lors de l'instauration d'un nouveau traitement (52).

C1a. La simplification thérapeutique

La simplification thérapeutique a pour but de réduire le nombre de comprimés administrés quotidiennement et le nombre de prises. Cela permet aux patients, prenant deux ou trois comprimés par jour, d'en prendre plus qu'un. Ces médicaments contiennent plusieurs molécules en un comprimé, c'est ce qu'on appelle les combos ou STR. Ainsi, les patients administrant leurs médicaments deux fois par jour, ne pourraient le prendre plus qu'une seule fois par jour (53).

C1b. L'allègement thérapeutique

Il consiste à réduire le nombre de molécules et ainsi réduire le risque de toxicité. Les PVVIH ont la possibilité de passer à une bithérapie voire dans certains cas à une monothérapie (réalisé uniquement dans le cadre essais cliniques) (53). Une autre stratégie d'allègement thérapeutique consiste à la réduction du nombre de jour de prise du traitement, par semaine. Le patient peut prendre son traitement quatre ou cinq jours sur sept au lieu de sept jours sur sept (54). Il y a également le traitement « long acting » associant deux antirétroviraux (Rilpivirine et Cabotégravir) par voie IM tous les deux mois qui est commercialisé depuis décembre 2021. Une administration tous les deux mois, confère une confort thérapeutique, bien que le patient ne puisse s'administrer lui-même les deux produits (55).

Ces stratégies de simplification et d'allègement thérapeutique nécessitent une parfaite connaissance, par le médecin, de l'historique thérapeutique du patient, d'éventuelles

résistances, des situations à risque d'échec virologique lors d'une réduction du nombre d'ARV actifs et de situations particulières (co-infection VIH et VHB) (52).

Après ce changement de TARV, il faut prévoir un suivi clinico-biologique renforcé du patient :

- Contrôle systématique de la CV à M1 et M3
- Contrôle de la tolérance biologique (bilan hépatique, créatinine) et clinique à M1
- Après M3, si la tolérance et l'efficacité sont confirmées, le calendrier de suivi semestriel peut être repris (52).

Lors de ces changements, cela peut être l'occasion de prendre en compte le coût des antirétroviraux et d'essayer de le réduire pour le prochain traitement envisagé. En effet, depuis quelques années les médicaments génériques d'ARV bouleversent l'accès aux traitements contre le VIH. En France, ces génériques sont au cœur de débats politiques et économiques. Concernant les ARV, la question des génériques est régulièrement mise en avant à chaque nouveau brevet déposé (56).

L'évolution de l'utilisation de ces génériques dans le traitement et la prévention du VIH reste aléatoire. Néanmoins, une étude économique européenne publiée dans le *Health Policy*, a démontré l'intérêt économique durant la période de 2013 à 2015, en France. Cependant, ce bénéfice résultait pour plus des deux tiers d'une baisse de prix des médicaments princeps et le reste de l'utilisation des génériques. Pour les années à venir, il est important que les politiques renforcent la promotion de l'utilisation des ARV génériques dans le but de diminuer de façon plus significative le coût des TARV, notamment en France (*tableau 5*) (56).

Tableau IV. Les ARV génériques commercialisés en France en 2021 (56)

ARV génériques	Dates 1 ^{ères} commercialisation	Prix du générique	Prix du princeps
Lamivudine Gé 150 et 300 mg	Février 2013	150 mg : 70 € (60 cp) 300 mg : 70 € (30 cp)	Epivir® 150 mg : 89,80 € (60 cp) Epivir 300 mg : 89,80 € (30 cp)
Lamivudine/Zidovudine Gé	Avril 2013	141,66 € (60 cp)	Combivir® : 180,91 € (60 cp)
Névirapine Gé 200 mg	Juin 2013	108,43 € (60 cp)	Viramune® 200 mg : 140,06 € (60 cp)
Efavirenz Gé 600 mg	Novembre 2013	126,08 € (30 cp)	Sustiva® 600 mg : 220,77 € (30 cp)
Abacavir/Lamivudine Gé	Juin 2017	160,89 € (30 cp)	Kivexa® : 362,86 € (30 cp)
Ténofovir disoproxil/Emtricitabine Gé	Juin 2017	179,90 € (30 cp)	Truvada® : 406,87 € (30 cp)
Ténofovir disoproxil Gé 245 mg	Juin 2017	143,69 € (30 cp)	Viread® 245 mg : 295,02 € (30 cp)
Abacavir Gé 300 mg	Novembre 2017	104,95 € (60 cp)	Ziagen® 300 mg : 149,88 (60 cp)
Emtricitabine/Ténofovir disoproxil/Efavirenz Gé	Février 2018	238,89 € (30 cp)	Atripla® : Arrêt commercialisation
Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Gé	Mars 2018	235,14 € (60 cp)	Trizivir® : 314,48 € (60 cp)
Ritonavir Gé 100 mg	Juillet 2018	10,13 € (30 cp)	Norvir® : 17,79 € (30 cp)
Darunavir Gé 400 et 600 et 800 mg	Novembre 2018	160,24 € (60 cp : 400 mg ; 30 cp : 800 mg)	Prezista® 400 mg et 800 mg : 289,14 € (60 cp) Prezista® 600 mg : 462,57 € (60 cp)

C2. En cas d'échec virologique

L'échec virologique initial correspond à la persistance d'une CV > 50 copies/mL après six mois d'instauration d'un traitement. Lorsque la CV à l'instauration du traitement est élevée, l'obtention d'une CV indétectable peut être plus longue, jusqu'à douze mois. Néanmoins, une CV < 200 copies/mL à six mois et une cinétique de décroissance régulière sont requises (57).

Lorsque cette situation se présente il est nécessaire :

- D'affirmer l'échec virologique en contrôlant la CV dans un délai d'un mois maximum. Une deuxième CV détectable confirme l'échec et le distingue d'un blip
- D'évaluer l'observance du patient et rechercher des facteurs à l'origine d'une mauvaise observance : effets indésirables, troubles psychologiques, troubles neurocognitifs, précarité sociale...
- D'effectuer une évaluation pharmacologique : respect des doses, des horaires de prise, recherche des interactions médicamenteuses et effectuer des dosages des concentrations plasmatiques résiduelles du médicament
- De reconstituer l'histoire thérapeutique complète et d'analyser les échecs éventuels
- De réaliser un bilan des résistances en regroupant les résultats des tests génotypiques de résistance antérieurs et d'effectuer un test génotypique de résistance sur l'ARN VIH plasmatique, indiquant l'analyse des gènes de la transcriptase inverse, de la protéase et de l'intégrase et selon les cas, l'analyse du gène de l'enveloppe dans la région gp41. Ces tests génotypiques sont à réaliser sous le traitement responsable de l'échec virologique et à interpréter selon les dernières recommandations du groupe AC11 de l'ANRS. Le test phénotypique de résistance n'est pas recommandé (57).

V. Objectif de l'étude

L'objectif principal de cette étude était de décrire et comparer les stratégies thérapeutiques des antirétroviraux de la file active des PVVIH du CHU de Guadeloupe (CHUG) et du CHRU de Nancy (CHRUN).

Les objectifs secondaires étaient de :

- Décrire et comparer les initiations de traitements antirétroviraux chez les patients nouvellement diagnostiqués au CHU de Guadeloupe et au CHRU de Nancy.
- Décrire et comparer les motifs des derniers changements de traitement des PVVIH au sein des deux CHU.

VI. Matériel et méthode

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, comparative et bi-centrique réalisée au CHU de Guadeloupe et au CHRU de Nancy.

2. Population d'étude

Critères d'inclusion

Les populations étudiées concernent les patients VIH, suivis dans le service des maladies infectieuses et tropicales des CHU de Guadeloupe et de Nancy, ayant eu au moins un recours sur la période allant du 01/07/2020 au 31/12/2021.

Critères d'exclusion

- Les moins de 16 ans,
- Les PVVIH suivis ailleurs,
- Les PVVIH décédés,
- Les PVVIH perdus de vue,

3. Recueil de données

Après avoir sélectionné les patients au regard des différents critères d'inclusion, les données utiles aux analyses ont été extraites à partir du logiciel Nadis, dossier patient informatisé pour le suivi des patients vivant avec le VIH utilisé au sein des deux CHU.

Les variables extraites étaient les suivantes :

- Caractéristiques socio-démographiques : sexe, âge, comorbidités, grossesse, nombre de recours sur la période étudiée, pays de naissance, région de naissance, situation familiale, activité professionnelle
- Caractéristiques de l'infection : mode de contamination, type de VIH, sous-type de VIH, date du diagnostic de l'infection VIH, durée de suivi, délai entre découverte VIH et prise en charge, stade de l'infection, co-infection hépatites VHB et/ou VHC

- Caractéristiques immunovirologiques : nombre de CD4 au dépistage et au dernier recours, charge virale au dépistage et au dernier recours
- Caractéristiques thérapeutiques :
 - Pour tous les PVVIH de la file active : situation thérapeutique au 31/12/2021 (traités, naïfs, arrêt), date de mise sous TARV, nature du dernier TARV (trithérapie, bithérapie ou monothérapie), nombre de patients ayant eu au moins un changement de traitement, nombre de lignes de TARV différents, motifs du dernier changement de traitement
 - Pour les personnes nouvellement diagnostiqués (PND) : premier traitement initié, délai entre le premier recours et la première prescription d'antirétroviraux.

4. Définitions

La cohorte est définie par les PVVIH ayant eu au moins un recours sur la période d'étude quelle que soit leur situation au 31/12/2021 (suivis ailleurs, décédés, perdus de vue et les patients suivis).

La file active correspond aux patients de la cohorte avec le statut « en cours de suivi » au 31/12/2021.

Les personnes nouvellement diagnostiquées (PND) sont les PVVIH dont la séropositivité a été découverte entre le 01/07/2020 et le 31/12/2021.

Le recours est déterminé soit par une hospitalisation (temps complet ou de jour) soit par une consultation médicale ou encore par une téléconsultation.

La durée de séropositivité au VIH correspond au délai entre la date de découverte de la séropositivité et le 31/12/2021.

La durée de suivi de VIH est définie par la période entre le premier recours et le 31/12/2021.

Les patients naïfs sont les PVVIH n'ayant jamais reçu de TARV.

La durée de traitement sous ARV correspond au délai entre la date de mise sous traitement et le 31/12/2021.

Les patients appelés « contrôleurs d'élite » ont une charge virale plasmatique < 50 copies/mL sur le long terme en l'absence de TARV.

5. Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites sous forme d'effectifs et de fréquences et les variables quantitatives sous forme de médianes et d'intervalles interquartiles (1^{er} quartile – 3^{ème} quartile).

L'analyse des données ne concerne pas un échantillonnage mais la globalité de la population d'intérêt (PVVIH suivis au CHUG et au CHRUN). L'utilisation de tests statistiques pour la comparaison des deux populations n'est, en conséquence, pas nécessaire. Néanmoins, le lecteur retrouvera les résultats des tests statistiques en annexe 2 à 7. Les tests usuels utilisés sont, le test du Chi2 ou le test exact de Fisher pour la comparaison des variables qualitatives et le test de Wilcoxon-Mann-Whitney pour la comparaison des variables quantitatives entre les 2 établissements.

L'ensemble des analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel Excel et du logiciel de statistique « R » version « 4.2.0 ».

VII. Résultats

1. File active au 31/12/2021

Entre le 01/07/2020 et le 31/12/2021, période considérée dans le cadre de notre étude, le nombre de PVVIH ayant eu au moins un recours était de 1281 et de 1006 pour respectivement le CHUG et le CHRUN. Au 31/12/2021, la part des patients toujours suivis était similaire pour les deux centres avec moins de 5% de patients décédés, perdus de vue ou suivis ailleurs. In fine, notre analyse descriptive et comparative des principales caractéristiques épidémiologiques et thérapeutiques a concerné sur un total de 2194 PVVIH, avec une file active pour le CHUG de 1229 PVVIH, un peu plus importante que celle du CHRUN constituée de 965 PVVIH (*tableau VI*).

Tableau V. Description des cohortes des PVVIH au CHUG et au CHRUN au 31/12/2021

Situation \ Cohortes	CHUG N= 1281	CHRUN N= 1006
Ailleurs	19 (1,5%)	14 (1,4%)
Décédés	28 (2,2%)	16 (1,6%)
Perdus de vue	5 (0,4%)	11 (1,1%)
Suivis (Files actives)	1229 (95,9%)	965 (95,9%)

A. Caractéristiques épidémiologiques

A1. Caractéristiques socio-démographiques

Notre population d'étude était composée pour le CHUG, de 524 femmes (42,6%), 704 hommes (57,3%) et 1 transgenre homme vers femme (THF) et pour le CHRUN, de 293 femmes (30,4%), 665 hommes (68,9%) et 7 THF. Le sexe-ratio H/F au CHUG était de 1,3 alors qu'au CHRUN il était de 2,3.

L'âge médian des PVVIH au CHUG était de 54 ans (IQR 45-62 ; min-max 17-26) proche de celui du CHRUN, 52 ans (IQR 42-61 ; min-max 16-86). En revanche, l'analyse par tranche

d'âge objectivait une proportion un peu plus importante de personnes âgées de plus de 59 ans au CHUG (399 soit 32,5%) par rapport au CHRUN (279 soit 28,9%). La part des moins de 30 ans était comparable dans les deux files actives (CHRUN : 58 soit 6% et CHUG : 72 soit 5,9%)

La majorité des PVVIH du CHUG et du CHRUN était née en France, avec respectivement 61% et 70% de patients déclarant être nés en France. Au CHUG, les patients nés en France étaient majoritairement originaires de Guadeloupe (77%, n = 559) alors qu'au CHRUN les PVVIH étaient tous nés en France hexagonale (99%, n = 669) sauf 6 patients, originaires de la Martinique ou de la Réunion. La proportion de patients nés à l'étranger était plus importante au CHUG avec la plupart nés dans les Caraïbes (95%), principalement en Haïti, alors qu'au CHRUN, plus de la moitié était originaire d'Afrique occidentale et centrale (58%).

Au sein des deux établissements, 771 patients (67,4%) vivaient seuls au CHUG et 360 patients au CHRUN (57%). Cependant, pour la file active du CHRUN, un tiers des données étaient manquantes (34,5%). Les données concernant l'activité professionnelle et le niveau d'étude, étaient non renseignées pour respectivement 49% et 89% des patients du CHRUN (vs 10% et 24% des patients du CHUG) et n'ont donc pas été analysées.

Au CHUG, la proportion de PVVIH ayant une HTA et/ou un diabète et/ou une insuffisance rénale chronique (IRC) et/ou une obésité était 1,5 à 2 fois plus importante qu'au CHRUN.

Concernant la consommation d'alcool, il y avait plus de consommateurs d'alcool au CHUG par rapport au CHRUN. Cependant, beaucoup de données concernant cette caractéristique étaient manquantes au CHRUN (43,3% au CHRUN vs 3,5% au CHUG).

En revanche, au CHRUN les patients présentant une toxicomanie active étaient plus nombreux, nombre possiblement sous-estimé du fait des données manquantes (43,8% au CHRUN et 6,6% au CHUG).

La part des patients coinfectés VIH-VHC était plus importante au CHRUN (7,9%) par rapport à celle du CHUG (3,4%). Au CHRUN, 67 patients (6,9%) présentaient une co-infection VIH-VHB dont 10 une co-infection VIH-VHB-VHC alors qu'au CHUG, 38 patients (3,1%) étaient coinfectés VIH-VHB et seulement 4 avaient une co-infection VIH-VHB-VHC (*tableau VII*).

Tableau VI. Comorbidités, co-infection hépatites et conduites addictives des PVVIH suivis au CHUG et au CHRUN

Files actives	CHUG N = 1229	CHRUN N = 965
Comorbidités		
HTA	332 (27,1%)	190 (19,7%)
Diabète	155 (12,7%)	70 (7,3%)
IR	69 (5,6%)	31 (3,2%)
IMC		
< 25	431 (38,1%)	440 (50,9%)
[25 – 30[381 (33,9%)	278 (32,2%)
≥ 30	313 (27,8%) <i>NR = 104</i>	146 (16,9%) <i>NR = 101</i>
Alcool		
Consommateurs	914 (77,1%)	368 (65,2%)
Non consommateurs	272 (22,9%) <i>NR=43</i>	196 (34,8%) <i>NR=401</i>
Toxicomanie		
Aucune	934 (81%)	406 (74,2%)
Ancienne ou substituée	144 (12,5%)	81 (14,8%)
Active	70 (6,1%) <i>NR=81</i>	60 (11%) <i>NR=418</i>
Co-infection hépatites		
Aucune	1149 (93,5%)	822 (85,2%)
VHC	42 (3,4%)	76 (7,9%)
VHB	34 (2,8%)	57 (5,9%)
VHC&VHB	4 (0,3%)	10 (1%)

A2. Caractéristiques de l'infection

Au CHUG, dans 77,2% (n = 949) des cas la transmission était hétérosexuelle, alors qu'au CHRUN cela ne représentait que 43,5% (n = 420) des modes de transmission du VIH. La part globale de la transmission homo/bisexuelle était plus élevée au CHRUN (42,8%, n = 413) qu'au CHUG (19%, n = 233). La proportion d'hommes homo/bisexuels était deux fois plus importante au CHRUN (61%, n = 405) qu'au CHUG (33%, n = 232).

La contamination par toxicomanie IV était faible dans les deux CHU mais plus importante au CHRUN (3,5%, n = 34) par rapport au CHUG (1,5%, n = 233). Pour 13 patients du CHUG (1%) et 47 du CHRUN (4,9%) le mode de contamination n'était pas connu du patient (*figure 13*).

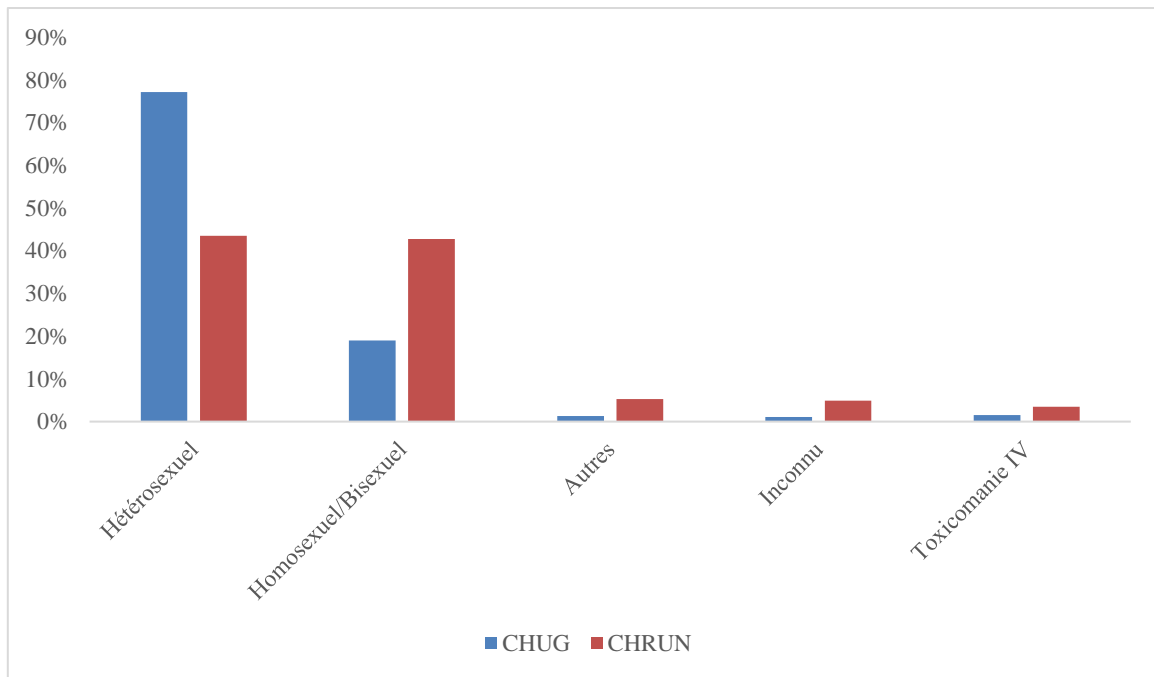


Figure 13. Répartition des PVVIH en fonction du mode de transmission au sein des deux CHU

La quasi-totalité des patients étaient infectés par le VIH-1, dans les deux établissements. En effet, au CHRUN, seuls 4 patients avaient le VIH-2 et une seule personne au CHUG.

Concernant les personnes pour lesquelles le sous-type VIH-1 était renseigné, le sous-type B était majoritaire suivi par le sous type CRF02_AG (respectivement 86% et 10% au CHUG vs 58% et 22% au CHRUN).

Au 31/12/2021, la majorité des PVVIH des files actives étaient au stade A (56,2% au CHUG vs 60,5% au CHRUN) avec cependant une part plus importante de PVVIH stade C pour le CHUG (28,9% vs 20,5%).

La durée médiane de séropositivité était de 15 ans dans les deux CHU (CHUG : IQR 7-22 ; CHRUN : IQR 8-26) et la médiane de suivi était de 12 ans au CHRUN (IQR 6-22) et 13 ans au CHUG (IQR 6-20). Dans les deux CHU, 50% des patients ont eu au moins 3 recours sur la période d'étude.

L'analyse du statut immunovirologique des PVVIH au dernier recours de suivi montrait que plus des deux tiers avaient des $CD4 \geq 500/ mm^3$. La part des personnes ayant des $CD4 < 200/ mm^3$ restait faible, mais deux fois plus élevée au CHUG. Plus de 90% des patients des deux établissements présentaient une charge virale indétectable avec une proportion légèrement plus élevée au CHRUN (*tableau VIII*).

Tableau VII. Caractéristiques immunovirologiques des PVVIH suivis au CHUG et au CHRUN au dernier recours

Données immunovirologiques	Files actives	CHUG N = 1 229	CHRUN N = 965
CD4/mm³	≥ 500	795 (66,4%)	652 (69,8%)
	[350-500[219 (18,3%)	170 (18,2%)
	[200-350[128 (10,7%)	92 (9,9%)
	< 200	55 (4,6%) <i>NR=32</i>	20 (2,1%) <i>NR=31</i>
	Rapport CD4/CD8		
• ≥ 1	515 (45,2%)	457 (50,4%)	
• < 1	625 (54,8%) <i>NR=89</i>	450 (48,6%) <i>NR=58</i>	
CV (cop/mL)	≤ 50	1 119 (92,4%)	907 (95,2%)
	[51-400[57 (4,7%)	29 (3%)
	≥ 400	35 (2,9%) <i>NR=18</i>	17 (1,8%) <i>NR=12</i>

B. Caractéristiques thérapeutiques

B1. Situation des patients sur le plan thérapeutique

La quasi-totalité des PVVIH était traitée. Dans les deux établissements, les patients naïfs de traitement étaient tous des « contrôleurs d'élite » (4 au CHUG et 6 au CHRUN). De plus, 14 patients au CHUG et 4 au CHRUN étaient en arrêt de traitement (*tableau IX*).

Tableau VIII. Synthèse de la situation des traitements antirétroviraux des PVVIH de la file active du CHUG et du CHRUN au 31/12/2021

Situation ARV \ Files actives	CHUG N = 1 229	CHRUN N = 965
Naïf	4 (0,3%)	6 (0,6%)
Arrêt	14 (1,1%)	4 (0,4%)
Décision du patient	6	4
Non observance	3	-
Fin de grossesse*	2	-
Fin de traitement*	1	-
Traitement provisoire*	1	-
Intolérance aux traitements	1	-
En cours	1 211 (98,5%)	955 (99%)

* : patients « contrôleurs d'élite »

Parmi les patients traités, la durée médiane de traitement était de 12 ans au CHUG (IQR 6-19) et 13 ans au CHRUN (IQR 7-23).

Au CHRUN, 95% des patients traités avaient une charge virale indétectable contre 93% au CHUG. Plus des deux tiers avaient un taux de CD4 \geq 500/ mm³ (figure 14).

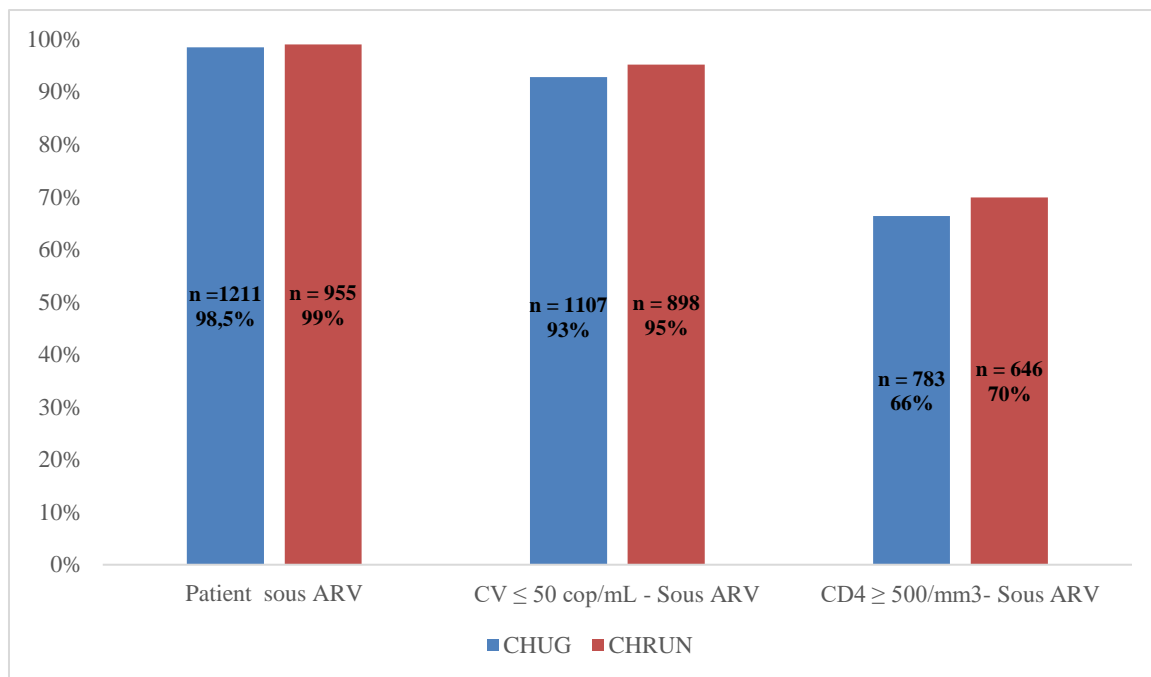


Figure 14. Caractéristiques immunovirologiques des patients traités au 31/12/2021

B2. Schémas thérapeutiques et composition des TARV

Au 31/12/21, près de trois quarts des patients étaient toujours sous trithérapie au CHUG comme au CHRUN. La part de PVVIH sous traitement « intensifié » était très faible : 4 sous quadrithérapie pour le CHUG vs 12 dont 2 sous pentathérapie pour le CHRUN.

Près du quart restant des PVVIH traités bénéficiait d'un TARV « allégé » consistant essentiellement en une bithérapie (287 pour le CHUG vs 231 pour le CHRUN) (figure 7).

Si très peu de patients étaient sous monothérapie, cette stratégie thérapeutique était plus fréquente au CHUG (22 patients au CHUG vs 6 au CHRUN). Les monothérapies prescrites consistaient en un IP le plus souvent boosté (CHUG : Prezista®/Norvir® = 14, Reyataz®/Norvir® = 1, Kalétra® = 1, Prezista® = 2 ; CHRUN : Prezista®/Norvir® = 5) ou en un INI seul (Tivicay® = 4 pour le CHUG et 1 au CHRUN) (figure 15).

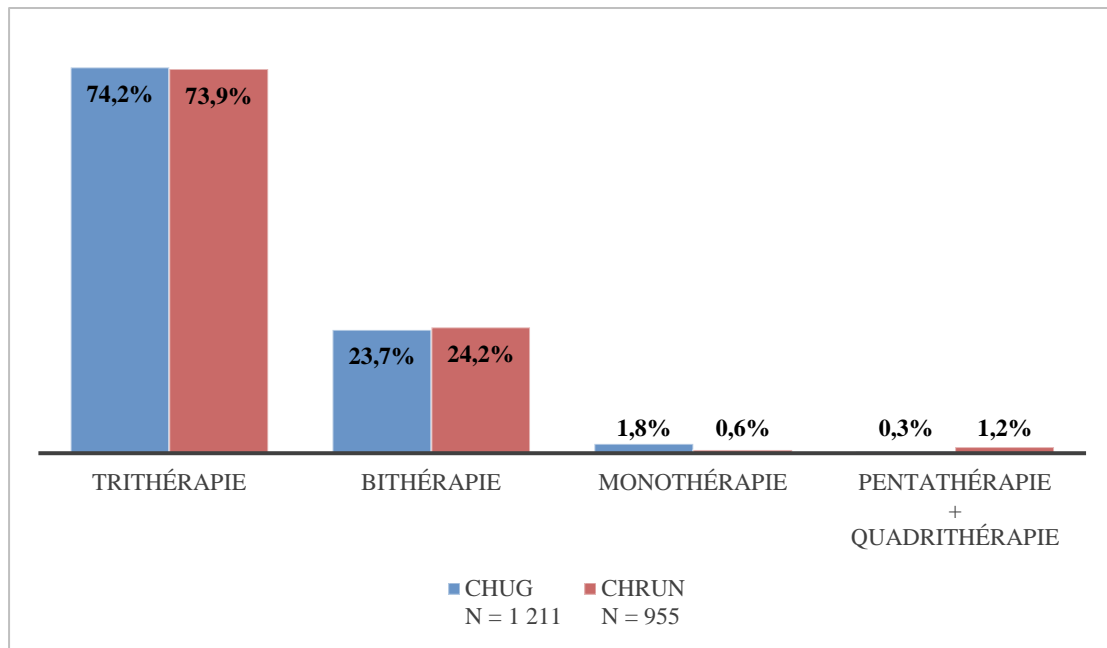


Figure 15. Répartition des PVVIH selon les schémas thérapeutiques en cours au 31/12/2021

Les trithérapies et bithérapies reposaient le plus souvent sur l'utilisation d'un STR, davantage prescrit au CHUG : 91,9% des prescriptions d'ARV au CHUG vs 78,1% au CHRUN. La répartition des STR utilisés par ordre de fréquence était comparable pour les deux centres avec au premier rang le Biktarvy®, suivi par l'Odefsey®, le Triumeq®, le Dovato® et le Juluca® (figure 16).

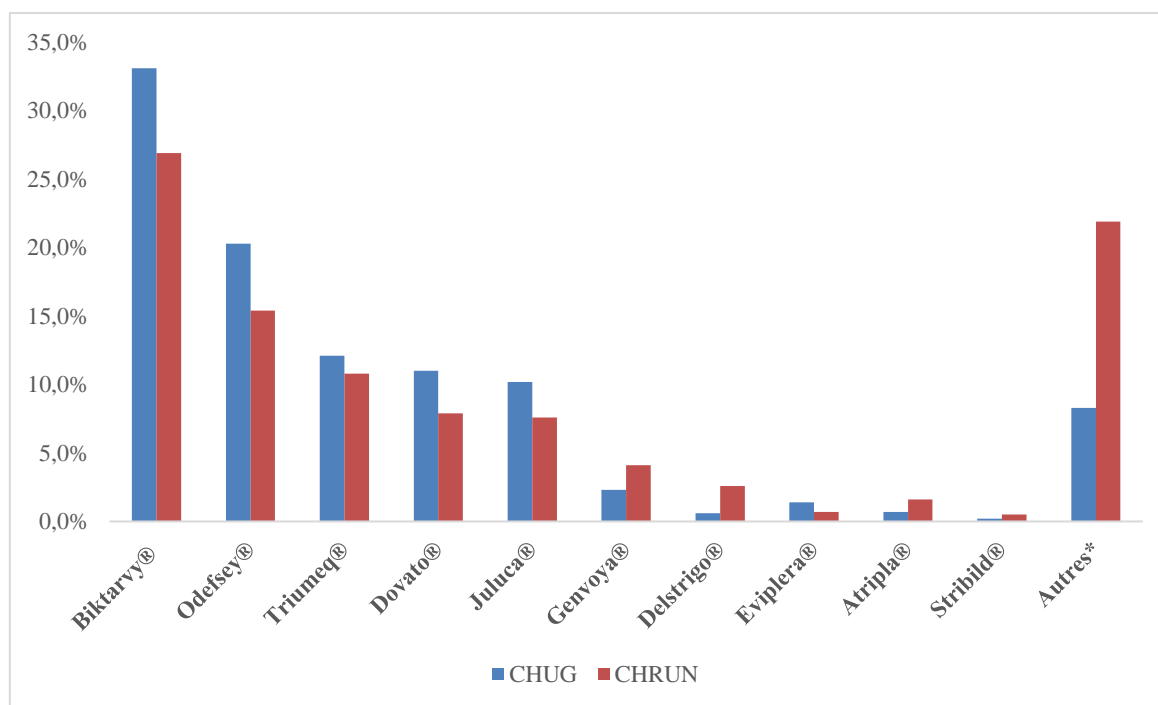


Figure 16. Répartition des PVVIH selon les principaux ARV STR prescrits au CHUG et au CHRUN au 31/12/2021

Autres* : principalement des TARV avec molécules dissociées

Dans la suite des résultats nous utiliserons les abréviations suivantes :

N : inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse

NN : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

II : inhibiteurs de l'intégrase

IPb : inhibiteurs de la protéase boosté.

B.2.a Focus sur les trithérapies

Parmi les trithérapies, l'association majoritairement retrouvée était composée de 2N + 1II chez 584 patients (65%) du CHUG et 430 patients (61%) du CHRUN. Dans cette configuration, le Biktarvy® était le STR le plus prescrit suivi du Triumeq® (69% et 25% respectivement pour le CHUG vs 60% et 24% pour le CHRUN).

L'association 2N + 1II était prescrite sous forme STR chez la quasi-totalité des PVVIH du CHUG (98,3%, n = 574) alors qu'au CHRUN ils étaient 6% (n = 26) à recevoir ce type de trithérapie sous forme dissociée (dont 17 sous Truvada® + Tivicay®, 8 du fait d'une trithérapie comportant de l'Isentress® et 1 comportant l'association Epivir® + Ziagen® + Tivicay®).

Près d'un tiers des PVVIH avait une trithérapie consistant en l'association de 2N + 1NN : 282 des PVVIH traités pour le CHUG (31,4%) vs 230 (32,6%) pour le CHRUN. La quasi-totalité de ces patients recevait cette combinaison thérapeutique sous forme d'un seul comprimé par jour au CHUG alors qu'ils étaient 36 (16%) à recevoir cette combinaison sous forme dissociée au CHRUN.

Les trithérapies « classiques » (2N + 1 IPb) ne concernaient que très peu de patients aussi bien au CHUG qu'au CHRUN (respectivement 2,4% et 3,5%), le Prezista® étant l'IP majoritairement utilisé.

Moins de 3% des trithérapies consistaient en d'autres associations pour le CHUG et 3% pour le CHRUN. Les trithérapies comportant le Celsentri® étaient moins épisodiques au CHRUN (6 PVVIH vs 1 PVVIH au CHUG). Au CHUG aucun patient n'était sous l'association Intelence® + Isentress® + IPb vs 7 patients au CHRUN. Plus aucun patient ne prenait du Fuzéon®.

Au sein de l'ensemble de ces trithérapies, en association avec le 3TC ou le FTC, le Ténofovir était l'INTI le plus souvent utilisé : au CHUG, 737 patients (82%) recevaient du Ténofovir dont 671 (91%) sous la forme alafénamide (TAF) et 67 (9%) sous la forme disoproxil fumarate (TDF) ; au CHRUN, 524 PVVIH (74%) était sous Ténofovir dont 443 (84,5%) sous sa forme TAF et 81 (15,5%) sous sa forme TDF.

Moins d'un patient sur 5 recevait une trithérapie incluant de l'Abacavir (Ziagen®) au CHUG (17%, n = 155) et au CHRUN (19%, n = 19%) (*tableau X*).

Tableau IX. Description des trithérapies prescrites au CHUG et au CHRUN au 31/12/2021

	CHU Guadeloupe	CHRUN Nancy
Patients sous ARV	1211	955
Patients sous trithérapie	898 (74,2%)	706 (73,9%)
2N + 1II	584 (65%)	430 (60,9%)
STR	574 (98,3%)	404 (94%)
Biktarvy®	397	257
Triumeq®	147	103
Genvoya®	28	39
Stribild®	2	5
Non STR (englobant STR associés à d'autres molécules)	10 (1,7%)	26 (6%)
Epivir® + Ziagen® + Tivicay®	2	1
Epivir® + Viread® + Tivicay®	3	0
Kivexa® + Isentress®	0	4
Truvada® + Isentress®	0	4
Truvada® + Tivicay®	5	17
2N + 1IN	282 (31,4%)	230 (32,6%)
STR	278 (98,6%)	194 (84,3%)
Odefsey®	246	147
Eviplera®	17	7
Delstrigo®	7	25
Atripla®	8	15
Non STR (englobant STR associés à d'autres molécules)	4 (1,4%)	36 (15,7%)
Combivir® + Sustiva®	0	2
Combivir® + Viramune®	0	2
Ziagen® + Epivir® + Intelence®	0	1
Kivexa® + Intelence®	1	7
Kivexa® + Edurant®	1	2
Kivexa® + Pifeltro®	0	2
Kivexa® + Sustiva®	1	1
Kivexa® + Viramune®	1	9
Truvada® + Intelence®	0	3
Truvada® + Viramune®	0	7
2N + 1IPb	22 (2,4%)	25 (3,5%)
Truvada® + Norvir® + Prezista®	15	17
Kivexa® + Norvir® + Prezista®	1	6
Truvada® + Norvir® + Reyataz®	2	0
Combivir® + Kalétra®	0	1
Combivir® + Norvir® + Reyataz®	0	1
Emtriva® + Viread® + Norvir® + Prezista®	1	0
Truvada® + Kalétra®	1	0
Kivexa® + Norvir® + Reyataz®	1	0
Epivir® + Viread® + Norvir® + Prezista®	1	0
Autres schémas	10 (1,1%)	21 (3%)
Celsentri® + Epivir® + Tivicay®	0	1
Celsentri® + Intelence® + Isentress®	0	2
Celsentri® + Intelence® + Norvir® + Prezista®	0	1
Celsentri® + Norvir® + Reyataz® + Tivicay®	0	1
Celsentri® + Reyataz® + Tivicay®	0	1
Celsentri® + Tivicay® + Viread®	1	0
Dovato® + Norvir® + Prezista®	2	0
Dovato® + Pifeltro®	1	0
Edurant® + Isentress® + Viread®	1	0
Edurant® + Tivicay® + Viread®	1	0
Emtriva® + Juluca®	0	1
Emtriva® + Norvir® + Prezista® + Tivicay®	1	0
Epivir® + Intelence® + Isentress®	0	1
Epivir® + Isentress® + Viramune®	0	2
Epivir® + Pifeltro® + Tivicay®	0	1
Intelence® + Isentress® + Norvir® + Prezista®	0	7
Intelence® + Norvir® + Prezista® + Tivicay®	2	0
Isentress® + Norvir® + Prezista® + Viread®	1	0
Juluca® + Viread®	0	1
Norvir® + Pifeltro® + Prezista® + Tivicay®	0	1
Reyataz® + Truvada®	0	1

B.2.b. Focus sur les bithérapies

Près d'un quart des PVVIH traités étaient sous bithérapie : 287 (23,7%) pour le CHUG vs 231 (24,2%) pour le CHRUN.

Dans la majorité des cas, ces bithérapies consistaient en l'association d'1NN + 1II (48 % au CHUG vs 52% au CHRUN) ou en l'association d'1N + 1II (47% au CHUG vs 36% au CHRUN). Ces bithérapies étaient délivrées sous la forme d'un STR (Juluca® ou Dovato®) chez la plupart des patients au CHUG (90%, n = 258) alors que cela concernait moins de deux tiers des PVVIH sous bithérapie au CHRUN (64%, n = 148).

Le Dovato® demeurait le STR le plus utilisé dans ces situations, talonné par le Juluca® (Dovato® = 51% des bithérapies STR au CHUG comme au CHRUN).

Un usage plus large et diversifié de bithérapies non combinées était à souligner pour le CHRUN : il concernait plus d'un tiers des PVVIH sous bithérapie (36%, n = 83). Parmi ces combinaisons différentes, nous retrouvions majoritairement des bithérapies incluant un IPb (26 au CHRUN vs 14 au CHUG) et l'association Intelence® + Isentress® (22 patients au CHRUN vs 7 au CHUG). L'association Cabotégravir® + Rilpivirine® (TARV « long acting » en IM) était délivrée à 12 patients au CHRUN contre aucun au CHUG (*tableau XI*).

Tableau X. Description des bithérapies prescrites au CHUG et au CHRUN au 31/12/2021

	CHU Guadeloupe	CHRU Nancy
Patients sous ARV	1211	955
Patients sous bithérapie	287 (23,7%)	231 (24,2%)
1NN + 1II	137 (47,7%)	120 (51,9%)
STR	126 (92%)	73 (60,8%)
Juluca®	126	73
Non STR	11 (8%)	47 (39,2%)
Edurant® + Tivicay®	4	1
Rilpivirine + Cabotégravir	0	12
Viramune® + Isentress®	0	5
Intelence® + Isentress®	7	22
Pifeltro® + Isentress®	0	3
Pifeltro® + Tivicay®	0	4
1N + 1II	135 (47%)	82 (35,5%)
STR	132 (97,8%)	75 (91,5%)
Dovato®	132	75
Non STR	3 (2,2%)	7 (8,5%)
Emtriva® + Tivicay®	1	0
Epivir® + Tivicay®	1	4
Tivicay® + Viread®	1	2
Tivicay® + Ziagen®	0	1
Autres schémas	15 (5,2%)	29 (12,6%)
Epivir® + Kalétra®	0	2
Epivir® + Norvir® + Prezista®	0	6
Epivir® + Pifeltro®	1	0
Intelence® + Kalétra®	1	0
Intelence® + Norvir® + Prezista®	0	3
Intelence® + Norvir® + Reyataz®	0	1
Isentress® + Kalétra®	1	0
Isentress® + Norvir® + Prezista®	1	3
Norvir® + Prezista® + Tivicay®	11	11
Reyataz® + Tivicay®	0	1
Sustiva® + Viread®	0	1
Truvada®	0	1

B3. Focus sur les motifs des derniers changements de traitement

Au CHUG, 89% (n = 1079) des PVVIH traités avaient changé au moins une fois d'ARV, un peu moins qu'au CHRUN (92,4%, n = 882).

Le nombre médian de ligne d'ARV était de 4 au CHUG (IQR 3-8 ; min-max 1-34) et 5 au CHRUN (IQR 3-8 ; min-max 1-26). Au CHUG, 10,9% des patients traités avec reçu au moins

une ligne de traitement et 7,6% des PVVIH au CHRUN. Dans les deux établissements, 40% des patients avaient reçu entre 2 et 4 lignes d'ARV. Environ la moitié des PVVIH des deux files actives avaient reçu au moins 5 lignes de traitement.

Au CHUG, 28,6% (n = 347) des PVVIH ont changé au moins une fois de TARV durant la période d'étude, similaire au CHRUN (26,2%, n = 250).

Parmi les patients traités ayant eu au moins un changement de TARV sur la période de l'étude, nous avons recueilli le dernier motif de changement de traitement sélectionné par le prescripteur via le dossier patient informatisé (DPI) Nadis.

Au CHUG, l'allègement thérapeutique (38%) était le principal motif de changement de traitement alors qu'au CHRUN aucun patient n'avait changé de traitement pour cette raison. Au CHRUN, le motif de changement le plus fréquent était la simplification thérapeutique (21%) (deuxième raison de changement de traitement au CHUG).

Au CHRUN, 48 patients (19%) avaient changé de traitement pour cause d'effets indésirables secondaires, deux fois plus qu'au CHUG (8%, n = 28). La prévention de toxicité était l'un des motifs principaux de changement de traitement au CHRUN (15%) mais pas au CHUG (4%).

Au CHRUN, 42 PVVIH (17%) avaient changé de traitement pour une raison restant inconnue, alors qu'au CHUG, cela ne représentait que 4 patients (1%).

Au CHUG, pour 50 patients (14%) la décision du changement de traitement était mentionnée comme « relevant de la décision du patient », soit deux fois plus qu'au CHRUN (7%, n = 18).

Au CHRUN, 18 patients (7,2%) avaient changé de traitement pour cause d'inclusion dans une étude/un essai, contre seulement 2 patients (0,6%) au CHUG (*tableau XII*).

Tableau XI. Répartition des raisons du dernier changement de traitement ARV réalisé sur la période d'étude au niveau des deux CHU

	CHUG N = 347	CHRUN N = 250
Allègement	133 (38%)	0 (0%)
Autres motifs thérapeutiques	22 (6,3%)	3 (1,2%)
Décision du patient	50 (14%)	18 (7,2%)
Echec	21 (6,1%)	14 (5,6%)
EIS	28 (8,1%)	48 (19%)
Grossesse	4 (1,2%)	9 (3,6%)
Inconnu	4 (1,2%)	42 (17%)
Interaction médicamenteuse	7 (2%)	8 (3,2%)
Prévention de toxicité	14 (4%)	37 (15%)
Protocole	2 (0,6%)	18 (7,2%)
Simplification thérapeutique	62 (18%)	53 (21%)

2. Les patients nouvellement diagnostiqués

A. Caractéristiques épidémiologiques

A1. Les caractéristiques socio-démographiques

Les PND représentaient 5% (n = 61) de la file active du CHUG et 3,4% (n = 33) de la file active du CHRUN.

Ils étaient pour plus de la moitié des hommes, 34 (55,7%) au CHUG et 21 (63,6%) au CHRUN. Cependant, la part de femmes infectées par le VIH était plus importante au CHUG (44,3%, n = 27) qu'au CHRUN (36,4%, n = 12), soit un sexe ratio H/F respectif de 1,26 et 1,75.

La population des PND était légèrement plus âgée au CHUG où l'âge médian était de 39 ans (IQR 28-50 ; min-max 17-68) et de 35 ans au CHRUN (IQR 29-46 ; min-max 16-60). La part des patients de 60 ans ou plus était de 11,5% au CHUG contre 3% au CHRUN. Dans ce dernier, 30% des PND avaient moins de 30 ans contre 27,9% au CHUG.

La part des patients du CHUG nés à l'étranger (50%, n = 30) était plus importante que celle du CHRUN (42,4%, n = 14).

Parmi ces PND, six patientes étaient enceintes au moment du dépistage au CHUG contre une seule au CHRUN.

Parmi les patients du CHUG, 13 (21,3%) présentaient au moins une comorbidité (hypertension artérielle, diabète, insuffisance rénale, obésité et/ou surpoids) contre seulement 1 patient (3%) du CHRUN.

En ce qui concernait la consommation d'alcool, la part des buveurs (ex-buveurs, occasionnel, festif) était plus importante au CHUG, mais cette donnée était manquante pour 15 patients du CHUG et 17 du CHRUN.

La part des toxicomanes était supérieur au CHRUN (52,6%) par rapport à la part du CHUG (41,5%), mais cette donnée était manquante pour 8 patients du CHUG et 14 du CHRUN.

Au CHUG, aucun PND n'avait une co-infection VIH-hépatites alors qu'au CHRUN, 1 patient présentait une co-infection VIH&VHB (*tableau XIII*).

Tableau XII. Comorbidités, co-infection hépatites et conduites addictives des PND au CHUG et au CHRUN

PND	CHUG N = 61	CHRUN N = 33
Grossesse à l'initiation traitement		
Oui	6 (9,8%)	1 (3%)
Non	55 (90,2%)	32 (97%)
Comorbidités (HTA, Diabète, IR)		
Au moins 1	13 (21,3%)	1 (3%)
Aucune	48 (78,7%)	32 (97%)
IMC		
<25	23 (42,6%)	18 (72%)
[25-30[18 (33,3%)	6 (24%)
≥30	13 (24,1%) <i>NR=7</i>	1 (4%) <i>NR=8</i>
Alcool		
Buveur	36 (78,3%)	9 (56,2%)
Non buveur	10 (21,7%) <i>NR=15</i>	7 (43,8%) <i>NR=17</i>
Toxicomanie		
Aucune	32 (60,4%)	6 (31,6%)
Ancienne ou substituée	15 (28,3%)	10 (52,6%)
Active	6 (11,3%) <i>NR=8</i>	3 (15,8%) <i>NR=14</i>
Co-infection hépatites		
Aucune	61 (100%)	32 (97%)
VHC	0 (0%)	0 (0%)
VHB	0 (0%)	1 (3%)
VHC&VHB	0 (0%)	0 (0%)

A2. Les caractéristiques de l'infection

Le délai médian entre la découverte du VIH et le premier recours était de 12 jours au CHUG (IQR 5-23) contre 9 jours au CHRUN (IQR 2-17).

Le mode de transmission était majoritairement hétérosexuel, avec une proportion plus importante au CHUG, 45 patients (73,8%) contre seulement 17 patients (51,5%) au CHRUN. La proportion de transmission homo/bisexuel était de ce fait plus élevée au CHRUN (33,3%, n = 11) qu'au CHUG (26,2%, n = 16). Pour 5 patients du CHRUN, le mode de contamination demeurait inconnu.

La proportion d'hommes homo/bisexuels était plus importante au CHRUN (52%, n = 11) qu'au CHUG (47%, n = 16).

L'ensemble des patients étaient infectés par le VIH-1 dans les deux établissements. Les données recueillies concernant le sous-type étaient manquantes chez 18 patients du CHUG et 24 du CHRUN. Le sous-type B semblait majoritaire, 54% au CHUG et 55% au CHRUN.

Plus de 90% des PND ont été découverts avant le stade SIDA dans les deux CHU. Cependant, 3 patients (9,1%) du CHRUN ont été diagnostiqués au stade SIDA contre seulement 2 patients (3,3%) du CHUG.

Les patients diagnostiqués SIDA avaient moins de 200 CD4/mm³. Le stade précoce (CD4 \geq 500/mm³) était observé en proportion équivalente dans les deux CHU. Cependant, il y avait plus de patients diagnostiqués au stade tardif (\leq 350 CD4/mm³) au CHUG (34 soit 59,6%) qu'au CHRUN (15 soit 51,7%).

Un pourcentage plus élevé de patients au CHRUN (48,3% vs 37,9% au CHUG) présentait une CV au dépistage \geq 100K copies/mL.

Au CHUG, 2 patients avaient une charge virale indétectable avant l'instauration du traitement contre 1 seul au CHRUN.

Au 31/12/2021, la proportion de PND ayant une CV indétectable au dernier contrôle était légèrement plus élevée au CHUG (85%) qu'au CHRUN (82%) (*tableau XIV*).

Tableau XIII. Caractéristiques immunovirologiques des PND au CHUG et au CHRUN

Données immunovirologiques	PND	CHUG N = 61	CHRUN N = 33
Stade SIDA au dépistage			
Oui		59 (96,7%)	30 (90,9%)
Non		2 (3,3%)	3 (9,1%)
CD4/mm³ au dépistage			
≥ 500		14 (24,6%)	8 (27,6%)
[350-500[9 (15,8%)	6 (20,7%)
[200-350[15 (26,3%)	6 (20,7%)
< 200		19 (33,3%) <i>NR=4</i>	9 (31%) <i>NR=4</i>
CV (cop/mL) au dépistage			
≤ 50		2 (3,4%)	1 (3,4%)
[51-100K[34 (58,6%)	14 (48,3%)
≥ 100K		22 (37,9%) <i>NR=3</i>	14 (48,3%) <i>NR=4</i>
Dernière CV (cop/mL)			
≤ 50		52 (85,2%)	27 (81,8%)
> 50		9 (14,8%)	6 (18,2%)

B. Caractéristiques thérapeutiques

B1. Situation des patients sur le plan thérapeutique

L'ensemble des PND du CHUG bénéficiait d'un traitement au 31/12/2021. Au CHRUN, 1 patient était naïf de traitement (« contrôleur d'élite »). Au CHUG, 2 patientes affichaient une charge virale indétectable au dépistage mais ont cependant reçu un traitement car elles étaient enceintes.

La suite des résultats concerne les patients ayant un TARV en cours, soit 61 patients au CHUG et 32 au CHRUN.

Pour quasiment la moitié des patients, le traitement avait été instauré le jour du diagnostic. Chez 33 patients (54,1%) du CHUG et 20 patients (62,5%) du CHRUN, le traitement avait été mis en place dans la semaine suivant le diagnostic. La proportion de patients ayant reçu un premier traitement 30 jours après le diagnostic était faible mais plus importante au CHRUN (15,6%, n = 5) par rapport au CHUG (9,8%, n = 6) (tableau XV).

Tableau XIV. Répartition des PND selon le délai de prise en charge thérapeutique au sein des deux CHU

Délai entre 1^{er} recours et début ARV (jours)	CHUG N=61	CHRUN N=32*
≤ 1 jour	28 (45,9%)	16 (50%)
2-7 jours	5 (8,2%)	4 (12,5%)
8-30 jours	22 (36,1%)	7 (21,9%)
>30 jours	6 (9,8%)	5 (15,6%)

* : patients « contrôleurs d'élite »

B2. Schémas thérapeutiques et traitements initiés chez les PND

Le premier schéma thérapeutique prescrit consistait en une trithérapie au sein des deux hôpitaux pour la quasi-totalité des PND. Ceux mis d'emblée sous bithérapie (Dovato®) ne représentaient que 3% des PND au CHUG (2 PND) comme au CHRUN (1 PND).

Une patiente du CHUG avait une quadrithérapie (dépistage en fin de grossesse).

Pour deux tiers des patients du CHUG comme du CHRUN, la trithérapie initiée était le Biktarvy®.

Une trithérapie associant 2N + 1IPb était initiée chez 13% (n = 4) des PND pris en charge au CHRUN contre seulement 5% (n = 3) des patients du CHUG.

Concernant les autres trithérapies initiées, au CHUG, il s'agissait exclusivement de stratégies thérapeutiques associant 2N + 1II sous forme le plus souvent dissociée (Triumeq® : 3,3%, n = 2) alors qu'au CHRUN les trithérapies combinant 2N + 1NN sous forme de STR (Delstrigo® ou Odefsey®) prédominaient (6%, n = 2) (*figure 17*).

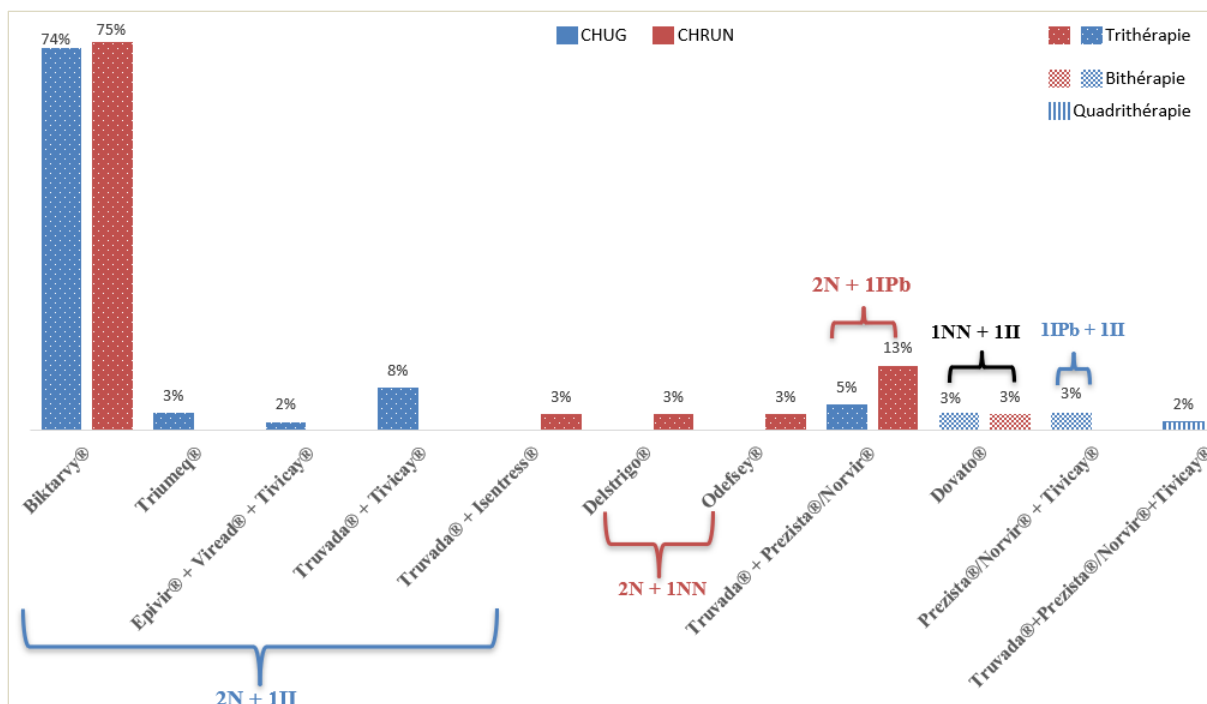


Figure 17. Répartition des PND selon les premiers traitements antirétroviraux prescrits

VIII. Discussion

L'objectif principal de notre étude visait à décrire et comparer les stratégies thérapeutiques des TARV chez les PVVIH du CHUG et du CHRUN. Sur la période du 01/07/2020 au 31/12/2021, la file active du CHUG contenait plus de patients VIH (1229) que celle du CHRUN (965), pour une population globale deux fois plus importante dans le département de la Meurthe-et-Moselle. Cela démontre s'il en était besoin que l'épidémie à VIH est plus active en Guadeloupe.

Au sein des deux établissements, la quasi-totalité des PVVIH était sous TARV hormis quelques patients qui étaient contrôleurs d'élite et une minorité de patients étaient sans traitement (50).

Dans les deux CHU, les trois quarts des patients étaient encore sous trithérapie. En France, la trithérapie reste le premier schéma thérapeutique utilisé pour le traitement des PVVIH (58).

Un peu moins d'un quart des PVVIH étaient sous bithérapie qui résultait pour la majorité des cas d'un allègement thérapeutique, sauf un patient au CHUG et deux patients au CHRUN qui avaient reçu comme premier traitement du Dovato®. C'est la seule bithérapie qui peut être prescrite chez les patients naïfs de traitement, ayant des CD4 > 200/mm³, une CV < 100 000 copies/mL et sans résistance connue ou suspectée vis-à-vis de l'une des deux molécules (49). Une très faible proportion de patients étaient traités par monothérapie ce qui n'est pas dans les recommandations même si des études ont montré que celles-ci pouvaient être efficaces (monothérapie IPb ou II) avec cependant un surrisque d'échappement (52).

Que ce soit pour les trithérapies ou les bithérapies, les médicaments sous forme STR prédominaient.

Pour les trithérapies, les principaux STR prescrits, par ordre décroissant, étaient le Biktarvy®, l'Odefsey® et le Triumeq®. Cette répartition reflète les combinaisons les plus utilisées en 2020 au niveau national (Biktarvy® : 16,7% Odefsey® : 13,9% et Triumeq® : 12,8%) (58). Le dernier ARV STR en trithérapie sur le marché (2019) est le Delstrigo®, ce qui pourrait expliquer son faible taux de prescription chez l'ensemble des PVVIH des deux files actives. Ce médicament contient de la Doravirine, proposant une meilleure barrière génétique que les INTI de première génération, une bonne tolérance et moins d'interactions médicamenteuses que la Rilpivirine, notamment pas d'interactions avec les antiacides et les inhibiteurs de la pompe à protons (59).

Pour les bithérapies, les plus prescrites étaient le Dovato® et le Juluca® qui sont des traitements simplifiés, sous forme de STR (52).

Les STR améliorent l'acceptabilité du traitement, l'observance et ont pour but d'apporter plus de confort dans le quotidien des patients (45).

Au CHRUN, il y avait une plus grande fréquence et disparité de TARV sous forme « dissociée », non STR. Cette hétérogénéité et multitude des combinaisons pourrait être en lien avec le nombre de prescripteurs différents au sein du service. En effet, au CHRUN, sur la période d'étude douze prescripteurs sont intervenus, contre seulement six au CHUG en dépit d'une file active plus importante. En outre, au CHUG, les étrangers étant plus nombreux, les prescripteurs pourraient avoir privilégié les TARV avec STR pour une meilleure adhésion et observance.

Les prescriptions de ces TARV sous forme dissociée, requérant la prise de plus d'un comprimé par jour (parfois répartis en deux prises par jour) résultaient de motifs et/ou situations diverses qu'il ne nous a pas été possible d'appréhender à partir des données recueillies via le DPI-Nadis. Un premier élément explicatif est que certaines combinaisons d'ARV n'existent pas sous forme STR. Ainsi, il n'existe pas d'association Dolutégravir + Emtricitabine ou Lamivudine + TDF ou TAF disponible en STR, alors qu'au CHURN 17 patients recevaient l'association Truvada® + Tivicay®.

De plus, parmi les trithérapies 2N + 1NN il y avait principalement comme formes dissociées, l'association de Kivexa® + 1NN notamment l'Etravirine et la Névirapine et l'association Truvada® + 1NN (Névirapine). Cela pourrait traduire une volonté de prescrire davantage de formes génériques (Kivexa, Truvada® et Viramune®), moins onéreuses, au CHRUN.

Parmi les bithérapies, 22 PVVIH au CHRUN vs 7 au CHUG sont toujours sous Intelence® + Isentress® soit quatre comprimés par jour en une à deux prises. Cette bithérapie qui résulte probablement de l'allègement de trithérapies voire multithérapies, prescrites dans des situations antérieures d'échec, pourrait éventuellement être simplifiée dans un certain nombre de cas, en recourant à l'utilisation de molécules de même classe ou d'un STR comme le Juluca® (sous réserve des histoires thérapeutiques, des mutations archivées, des comorbidités et interactions médicamenteuses à prendre en compte et du souhait de chacun de ces patients).

Pour certains patients, il n'est pas possible d'utiliser un STR car un ajustement de la posologie d'au moins une des molécules comprises dans le STR est nécessaire, comme en cas d'insuffisance rénale sévère (STR avec Emtricitabine / Lamivudine ou TAF / TDF). Une autre

raison pourrait être, que certains comprimés STR plus gros comparativement aux molécules utilisées de manière dissociée, incitent les patients à continuer ou à revenir à un TARV non STR.

Dans notre étude, nous constatons aussi bien au CHUG qu'au CHRUN que la part des PVVIH ayant un TARV incluant de l'Abacavir était bien moindre comparativement au Ténofovir (moins de 20%). Seul un STR-trithérapie intégrant cette molécule est recommandé et disponible, le Triumeq®. Bien qu'il s'agisse d'un STR-trithérapie incluant un II de troisième génération (Dolutégravir) et mis à disposition bien avant le Biktarvy®, moins de 15% des PVVIH recevait ce traitement simplifié. Il est probable que la proportion de PVVIH sous Triumeq® continue à s'amenuiser ce d'autant que de récentes études semblent confirmer le surrisque cardiovasculaire pour les PVVIH en lien avec l'usage de l'Abacavir (35).

La proportion de TARV incluant du TAF qui est toujours associé dans des médicaments STR, était supérieure au TDF qui existe seul, sous la spécialité Viread®. Le TAF présente un meilleur profil de sécurité en réduisant les toxicités rénales et osseuses par rapport au TDF (60). Au CHRUN, la proportion de patient présentant une insuffisance rénale était moindre par rapport au CHUG pouvant expliquer une fréquence de prescription du TDF plus élevée. Cependant, de récentes études suggèrent que le TAF serait associé à une augmentation plus marquée du cholestérol total (voire une prise de poids) que le TDF notamment chez les patients naïfs (61).

Globalement, la quasi-totalité des PVVIH était sous un TARV en adéquation avec les recommandations nationales et européennes, à l'exception de quelques monothérapies d'IP « non ou déboostées » ou de Dolutégravir et de rares TARV incluant d'« anciennes » molécules (Sustiva®, Combivir®, Viramune®), retrouvées davantage au CHRUN (51).

Plus de 90% des patients avaient une charge virale indétectable témoignant de l'efficacité des traitements prescrits. Des études ont montré chez des patients en succès virologique sous trithérapie et ne présentant aucune résistance que l'allègement thérapeutique « moléculaire » ou « séquentiel » permettaient de maintenir une charge virale indétectable (62). Dans notre étude, au sein des deux établissements, 47,9% des PVVIH étaient sous bithérapie. Au CHRUN, 12 patients recevaient un traitement « long acting » associant le Cabotégravir à la Rilpivirine en essai clinique et aucun patient du CHUG qui ne participait pas à cette étude. La part des

PVVIH ayant des traitements séquentiels, quatre ou cinq jours sur sept, n'a pas pu être évaluée, car il n'est possible de renseigner cette information de manière exploitable dans le logiciel Nadis que depuis fin 2021. Néanmoins, dans notre étude, un certain nombre de PVVIH sous trithérapie avait un traitement allégé séquentiel. Les traitements allégés seraient donc sous-estimés.

Nous avons observé les motifs des derniers changements de traitements. La plupart des patients avaient changé au moins une fois de traitement. Sur la période d'étude, 347 patients au CHUG et 250 patients au CHRUN avaient changé au moins une fois de traitement. Au CHUG, les deux principaux motifs du dernier changement de traitement étaient l'allègement et la simplification thérapeutiques, de plus en plus utilisés, car ces pratiques ont montré leur efficacité et l'amélioration de la qualité de vie des PVVIH dans plusieurs études et méta-analyses (62).

Etonnamment, aucun patient n'avait changé de traitement pour allègement thérapeutique au CHRUN. Cependant, la raison principale de changement de traitement était la simplification thérapeutique. Il est possible que cette terminologie ait été utilisée dans le DPI Nadis pour indiquer des situations d'allègement.

De plus, au CHRUN une proportion non négligeable de patients avait changé de traitement pour prévention de toxicité, pouvant également indiquer un allègement thérapeutique. En effet, l'allègement thérapeutique est une façon de réduire la toxicité et le risque d'effets secondaires sur le long terme tout en garantissant une efficacité équivalente en termes de contrôle de la charge virale. Cette stratégie a pour but de maintenir le patient en bonne santé et de le prémunir tout aussi efficacement du risque de transmission (63).

Au CHUG, il y avait deux fois plus de PND qu'au CHRUN, respectivement 61 vs 33.

La proportion de patients dépistés à un stade avancé de l'infection était conséquente au sein des deux centres hospitaliers. La pandémie à la COVID-19 aurait retardé les dépistages de l'infection par le VIH (11).

Tous les patients étaient traités et la majorité avaient reçu un traitement dans le mois qui suivait le diagnostic. Aujourd'hui, il est possible de prescrire un TARV le jour même du diagnostic à condition que les médicaments soient compatibles avec les spécificités du patient et doivent tenir compte d'une éventuelle co-infection avec le VHB (1).

Le Biktarvy® répondant à ses critères, était le principal traitement initié chez les trois quarts des PND des deux CHU. En effet, il a l'avantage de pouvoir être prescrit sans attendre le résultat

de la recherche de l'allèle HLA-B*5701, sans attendre le génotypage et sans connaître le statut VHB contrairement à d'autres traitements qui ont besoin de ces éléments avant d'être prescrits (Triumeq®, Odefsey®...).

Le quart restant avait reçu un autre traitement que le Bikatrvy®. Parmi ces traitements, il y avait le Dovato®, seule bithérapie recommandée chez les naïfs de traitement, qui était prescrit chez deux patients du CHUG et un du CHRUN (49). D'autres schémas thérapeutiques présentaient une hétérogénéité entre les deux CHU, nécessitant une analyse individuelle de chaque dossier patient, non réalisée, mais supposant un lien avec des comorbidités, des co-infections, des traitements concomitants, la présence de résistances et les souhaits des patients (50).

Chez ces patients, toutes les associations thérapeutiques étaient concordantes avec les recommandations nationales et européennes (51).

Au 31/12/2021, 85% des PND du CHUG et 82% des PND du CHRUN avaient une charge virale indétectable. Certains patients ont probablement été diagnostiqués et mis sous traitement moins de six mois avant la fin de l'étude, pouvant expliquer la non-atteinte de la CV < 50 copies/mL à cette date. Il est également possible que certains patients mettent plus de six mois pour atteindre une CV indétectable ou présentent une résistance au traitement instauré (50).

Les forces

L'ensemble des individus constituant les files actives du CHUG et du CHRUN ont été inclus dans cette étude permettant d'avoir une représentativité totale des profils des patients suivis au sein de chaque CHU. De plus, le dossier patient informatisé (Nadis) utilisé dans les deux établissements était le même permettant une standardisation des données recueillies.

La possibilité de comparer les stratégies thérapeutiques des antirétroviraux au sein de deux CHU issus de territoires dans lesquels l'épidémie à VIH est différente, constitue une force à cette étude.

Une autre force de cette analyse est qu'il n'existe pas d'études similaires dans la littérature.

Les limites

Malheureusement dans le logiciel Nadis, le versant social est peu développé. Dans notre étude, de nombreuses données ont été manquantes concernant l'activité professionnelle, le niveau d'étude et la situation familiale des patients. Il peut s'avérer difficile pour les médecins de récolter ces données au cours d'une consultation. De plus, la fiabilité de ces données, lorsqu'elles sont renseignées restent discutables. Ces dernières pouvant être obsolètes en l'absence de demande d'informations régulières auprès des patients.

En outre, les résultats concernant la consommation d'alcool et la toxicomanie sont à interpréter avec prudence pour le CHRUN en raison du manque de données pour ces patients.

Concernant la notification des motifs de changement de traitement par les médecins, cela est très subjectif rendant les interprétations délicates. Pour pallier ce problème, des définitions précises devraient être instaurées pour chaque motif dans le but d'harmoniser cette information pour l'ensemble des prescripteurs.

De plus, la notification du motif de changement de traitement indiquant le passage d'un schéma d'administration de sept jours sur sept à quatre ou cinq jours sur sept était absente lors du recueil de données pour notre étude. Désormais, il est possible d'indiquer ce motif de changement dans Nadis.

IX. Conclusion

Au CHUG comme au CHRUN, la quasi-totalité des PVVIH des files actives (>98%) était sous TARV (hormis quelques « contrôleurs d'élite ») et ont eu accès aux mêmes médicaments (hormis un décalage pour le traitement « long acting »). Les TARV prescrits étaient globalement en accord avec les recommandations nationales et européennes. Plus de 90% des patients traités avaient une charge virale indétectable montrant ainsi très peu de situation d'échecs.

La grande majorité des PVVIH bénéficiait d'un traitement simplifié et/ou allégé, en un comprimé par jour. Cependant, nous constatons des schémas diversifiés suggérant une prise en compte des caractéristiques de chaque patient, de son histoire avec le virus et de ses souhaits.

L'avenir des TARV repose à la fois sur la simplification (un comprimé en une prise par jour), l'allègement thérapeutique moléculaire (bithérapie) ou séquentiel (quatre ou cinq jours sur sept) et l'arrivée de nouvelles formes galéniques, notamment les médicaments « long acting » dont le but est d'améliorer la qualité de vie du patient.

L'espérance de vie sous traitement augmentant, l'implémentation de ces innovations doit et devra être réalisée avec le patient, principal acteur de sa maladie, pour lui permettre de « mieux vivre » et « mieux vieillir » avec le VIH.

Bibliographie

1. OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Principaux repères sur le VIH/sida. [Internet]. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
2. ONUSIDA (Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida). Fiche d'information — Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida [Internet]. 2021 [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: https://www.unaids.org/fr/resources/documents/2021/UNAIDS_FactSheet
3. Nations United. Différence en matière de traitements-Accès limité aux nouveaux antirétroviraux | Nations Unies [Internet]. United Nations. 2021 [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.un.org/fr/chronicle/article/difference-en-matiere-de-traitementsacces-limite-aux-nouveaux-antiretroviraux>
4. SPF (Santé Publique France). Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 26 novembre 2019, n°31-32 Situation épidémiologique et dépistage du VIH et des autres IST [Internet]. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire-26-novembre-2019-n-31-32-situation-epidemiologique-et-depistage-du-vih-et-des-autres-ist>
5. Institut Pasteur. La recherche sur le VIH/sida [Internet]. Institut Pasteur. 2017 [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/recherche-vihsida>
6. ECN.PILLY 2020 [Internet]. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2020/ecn-2020-ue6-165-nb.pdf>
7. SFM (Société Française de Microbiologie). Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [Internet]. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS_VIH.pdf
8. HAS (Haute Autorité de Santé). Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [Internet]. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/vih_guidemedecin_version_web.pdf
9. ONUSIDA (Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida). Fiche d'information — Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida [Internet]. 2021 [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet>
10. SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française). Paludisme, tuberculose, sida... La lutte grippée par le Covid. [Internet]. [cité 16 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/grand-public/lutte-sida-tuberculose-et-palu-pendant-covid.pdf>
11. SPF (Santé Publique France). Bulletin de santé publique VIH-IST. Décembre 2021. [Internet]. 2021 [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles/vih-sida/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-vih-ist.-decembre-2021>
12. Favier C, Suzan-Monti M, Musso S, Préau M, Silvain C, Raguin G, et al. AVIS ET RECOMMANDATIONS SUR LA PRÉVENTION ET LA PRISE EN CHARGE DES IST EN GUYANE ET DANS

LES ANTILLES FRANÇAISES - Adopté par le CNS (Conseil National du Sida et des Hépatites virales). 2018. :pp.9-11.

13. COREVIH Guadeloupe-StMartin-StBarth. Surveillance et prévention des infections à VIH et autres infections sexuellement transmissibles - Plénière du 16/12/2021 [Internet]. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.corevih971.org/actualites/l-actualite-de-la-lutte-contre-le-sida/article/pleniere-du-16-12-2021>
14. Présentation du territoire Grand-Est [Internet]. GrandEst. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.grandest.fr/presentation/>
15. Insee (Institut national de la statistique et des études économiques). Région Grand Est (44) [Internet]. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/cog/region/REG44-grand-est>
16. Région et Départements français 2022. Département 54 : MEURTHE-ET-MOSELLE [Internet]. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.regions-et-departements.fr/departement-54-meurthe-et-moselle>
17. Insee (Institut national de la statistique et des études économiques). Comparateur de territoire – Intercommunalité-Métropole de Métropole du Grand Nancy [Internet]. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1405599?geo=EPCI-245400676>
18. Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy - Chiffres clés 2017 [Internet]. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: https://www.reseau-chu.org/fileadmin/reseau-chu/chiffres_cles/nancy-chiffres-2017.pdf
19. Alexis. L'Europe en région : le Grand Est [Internet]. Touteurope.eu. 2022 [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.touteurope.eu/l-europe-en-region/l-europe-en-region-le-grand-est/>
20. COREVIH GRAND EST. Présentation [Internet]. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <https://www.corevih-grandest.fr/presentation/>
21. COREVIH GRAND EST. Epidémiologie - Chiffres clés en Grand Est [Internet]. 2020 [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.corevih-grandest.fr/epidemiologie/>
22. Nancy - Services d'infectiologie - spilf - infectiologie [Internet]. [cité 16 sept 2022]. Disponible sur: https://www.infectiologie.com/fr/services-infectiologie/nancy_-f.html
23. Ministère des outre-mer. Territoire - Guadeloupe [Internet]. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.outre-mer.gouv.fr/territoires/guadeloupe>
24. République Française. Les services de l'État en région - Votre région en chiffres [Internet]. 2018 [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.prefectures-regions.gouv.fr/Le-savez-vous/Votre-region-en-chiffres>
25. Insee (Institut national de la statistique sur l'état et des études économiques). Bilan démographique de la Guadeloupe en 2019 - De moins en moins de jeunes [Internet]. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5012441>














26. Centre Hospitalier Universitaire Pointe-à-Pitre. Le CHU en quelques chiffres [Internet]. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.chu-guadeloupe.fr/le-chu/le-chu-en-quelques-chiffres,856,739.html>
27. Une brève histoire d'antirétroviraux [Internet]. The New Humanitarian. 2003 [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.thenewhumanitarian.org/fr/report/42444/afrique-une-br%C3%A8ve-histoire-d%E2%80%99antir%C3%A9troviraux>
28. AIDES (Membre de la Coalition Internationale Sida). Les traitements antirétroviraux et la trithérapie [Internet]. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.aides.org/traitement-vih-sida>
29. Lamaury I. Infection VIH /Sida : Où en sommes-nous en 2022 quant à la prise en charge thérapeutique des PVVIH ? Powerpoint présenté aux internes du service de maladies infectieuses et tropicales; 2022 juillet; CHU Guadeloupe.
30. jrpi-2021-vih-fontier-robineau.pdf [Internet]. [cité 24 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.gilar.org/UserFiles/File/diaporamas/2021/jrpi-2021-vih-fontier-robineau.pdf>
31. *Antiviraux : Les points essentiels [Internet]. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antiviraux-les-points-essentiels>
32. PPS (Plateforme Prévention Sida). «Indétectable = Intransmissible» ou « i=i » [Internet]. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://preventionsida.org/fr/protection/indetectable-intransmissible-ou-ii/>
33. VIDAL. Les médicaments contre le VIH/sida [Internet]. VIDAL. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/ist-vih-sida/medicaments.html>
34. Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations de groupe d'experts - Résistance du VIH-1 aux antirétroviraux. 2016;15 p.
35. Aidsmap. Large international study finds 40% higher risk of serious cardiovascular problems in people taking abacavir since 2012 [Internet]. [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.aidsmap.com/news/oct-2021/large-international-study-finds-40-higher-risk-serious-cardiovascular-problems-people>
36. Garraffo R., Peytavin G., Solas C. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts - Commission « Pharmacologie ». 2018;27 p.
37. Ministère des Solidarités et de la Santé. Section 5 - Traitement antirétroviral [Internet]. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/05_Traitement_anti_retroviral.pdf
38. Site du Collège National de Pharmacologie Médicale. Inhibiteurs de la protéase du VIH [Internet]. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-la-protease-du-vih>
39. Lemaitre F. Effets indésirables des inhibiteurs d'intégrase. Rev. Prat. 2018. :38 p.


































40. ActionTraitements. Depuis quelques années, les inhibiteurs d'intégrase ont été décrits comme association à une prise de poids chez les PVVIH. Des cas cliniques et quelques séries ont évoqué un sur-risque de diabète chez les patients traités par inhibiteurs d'intégrase. [Internet]. Actions Traitements, association de patients VIH et co-infections. 2020 [cité 16 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.actions-traitements.org/quelques-annees-inhibiteurs-dintegrase-associationprise-poids-chez-pvvih-cas-cliniques-evoque-risque-diabete/>
41. VIDAL. FUZEON 90 mg/ml pdre/solv p sol inj - Contre-indications [Internet]. VIDAL. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/fuzeon-90-mg-ml-pdre-solv-p-sol-inj-20376.html>
42. EMA (European Medicines Agency). Résumé des caractéristiques du produit - FUZEON 90 mg/ml pdre/sol p sol inj [Internet]. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fuzeon-epar-product-information_fr.pdf
43. EMA (European Medicines Agency). Résumé des caractéristiques du produit - Celsentri 25/75/150/300 mg cp pelliculés [Internet]. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/celsentri-epar-product-information_fr.pdf
44. Guide Thérapeutique VIH/VHC. Tableau synthèse des antirétroviraux, hiver 2022 [Internet]. Guide Thérapeutique VIH/VHC. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.guidetherapeutiquevih.com/outils-professionnels/tableau-synthese-des-antiretroviraux/>
45. SFLS (Société Française de Lutte contre le Sida). Antirétroviraux : le comprimé unique [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: [http://www.sfls.aei.fr/userfiles/presentation-str-corevih_ppttecs-2013\(1\).pdf](http://www.sfls.aei.fr/userfiles/presentation-str-corevih_ppttecs-2013(1).pdf)
46. TRT-5 (Traitement et Recherche Thérapeutique). Arrêt de commercialisation d'ATRIPLA® [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.trt-5.org/arret-de-commercialisation-datriplar/>
47. HAS (Haute Autorité de Santé). Commission de la Transparence - Avis 11 juillet 2018 - Symtuza 800mg/150mg/200mg/10mg, cp pélliculé [Internet]. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16608_SYMTUZA_PIC_INS_Avis%20Post%20Audition_CT16608.pdf
48. Vih.org. Le Descovy® approuvé en Prep aux Etats-Unis [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://vih.org/20191015/le-descovy-approuve-en-prep-aux-etats-unis/>
49. HAS (Haute Autorité de Santé). Commission de la Transparence - Avis 8 juillet 2020 - Dovato 50mg/300mg, cp pélliculé [Internet]. 2020 [cité 16 mars 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3146844/fr/dovato-dolutegravir/-lamivudine
50. Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts - Initiation d'un traitement antirétroviral. 2018;27 p.
51. EACS (European AIDS Clinical Society). Guidelines Version 10.1 October 2020 [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: https://www.eacsociety.org/media/guidelines-10.1_30032021_1.pdf


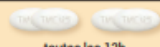
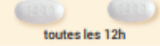


















52. Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations de groupe d'experts - Optimisation d'un traitement antirétroviral en situation de succès virologique. 2017;41.
53. Actions Traitements (Association de patients VIH et co-infections). Mon traitement. [Internet]. [cité 17 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.actions-traitements.org/mon-traitement/>
54. Landman R, de Truchis P, Assoumou L, Lambert S, Bellet J, Amat K, et al. A 4-days-on and 3-days-off maintenance treatment strategy for adults with HIV-1 (ANRS 170 QUATUOR): a randomised, open-label, multicentre, parallel, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. févr 2022;9(2):e79-90.
55. Actions Traitements (Association de patients VIH et co-infections). Antirétroviraux en injection : plus qu'un nouveau mode d'administration ? [Internet]. 2022 [cité 17 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.actions-traitements.org/antiretroviraux-en-injection-plus-quun-nouveau-mode-administration/>
56. Vih.org. Les antirétroviraux génériques [Internet]. [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: <https://vih.org/dossier/les-antiviraux-generiques/>
57. Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations de groupe d'experts - Prise en charge des situations d'échec virologique. 2016;12.
58. COREVIH Guadeloupe-StMartin-StBarth. Indicateurs prise en charge PVVIH 2020 [Internet]. [cité 26 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.corevih971.org/actualites/l-actualite-de-la-lutte-contre-le-sida/article/indicateurs-prise-en-charge-pvvih-2020>
59. CATIE (La source canadienne de renseignements sur le VIH et l'hépatite C). Pifeltro (doravirine) [Internet]. 2021 [cité 23 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.catie.ca/fr/pifeltro-doravirine>
60. Revmed.med (Revue Médicale Suisse). Actualité thérapeutique dans le VIH : le ténofovir alafénamide [Internet]. [cité 20 août 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2016/revue-medicale-suisse-527/actualite-therapeutique-dans-le-vih-le-tenofovir-alafenamide>
61. Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts - Prise en charge des comorbidités au cours de l'infection par le VIH. 2019;51 p.
62. ANRS (Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales). Les priorités [Internet]. [cité 20 août 2022]. Disponible sur: <https://www.anrs.fr/fr/vih-sida/recherche-clinique/les-priorites>
63. Actions Traitements (Association de patients VIH et co-infections). Brochure Actions Traitements sur l'allègement thérapeutique du VIH [Internet]. 2021 [cité 20 août 2022]. Disponible sur: <https://www.actions-traitements.org/brochure-actions-traitements-allegement-therapeutique-vih/>
64. Actions Traitements (Association de patients VIH et co-infections). AFFICHE-ARV-2022-web.pdf [Internet]. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.actions-traitements.org/wp-content/uploads/2022/06/AFFICHE-ARV-2022-web.pdf>





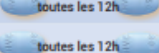







Annexes

Annexe 1. Affiche récapitulative de tous les médicaments ARV disponibles en France en 2022 (64)

ASSOCIATIONS DE PLUSIEURS MOLÉCULES			
COMBINAISONS DE 4 MOLÉCULES	DOSAGE ET POSOLOGIE ADULTE	PLANIFICATION DES PRISES	RECOMMANDATION DE PRISE **
TÉNOFOVIR ALAFÉNAMIDE + EMTRICITABINE + ELVITÉGRAVIR + COBICISTAT			
TAF+FTC+EV+G+COBI GENVOYA® GILEAD	1 comprimé (10 mg ténofovir alafénamide + 200 mg emtricitabine + 150 mg elvitégravir + 150 mg cobicistat) 1 fois/jour	 toutes les 24h	à prendre au cours d'un repas (400 Kcal)
COMBINAISONS DE 3 MOLÉCULES			
EFAVIRENZ + EMTRICITABINE + TÉNOFOVIR DISOPROXIL			
EFV+FTC+TDF ATRIPLA® GILEAD	1 comprimé (600 mg efavirenz + 200 mg emtricitabine + 245 mg ténofovir disoproxil) 1 fois/jour	 toutes les 24h	à prendre à jeun (1h avant ou 2h après un repas), de préférence le soir au coucher
Génériques de Atripla® GILEAD	     		
BICTÉGRAVIR + EMTRICITABINE + TÉNOFOVIR ALAFÉNAMIDE			
BIC+FTC+TAF BIKTARVY® GILEAD	1 comprimé (50 mg bictégravir + 200 mg emtricitabine + 25 mg ténofovir alafénamide) 1 fois/jour	 toutes les 24h	à prendre au cours ou en dehors d'un repas
TÉNOFOVIR DISOPROXIL + DORAVIRINE + LAMIVUDINE			
DOR+3TC+TDF DELSTRIGO® MSD	1 comprimé (245 mg ténofovir disoproxil + 100 mg doravirine + 245 mg lamivudine) 1 fois/jour	 toutes les 24h	à prendre au cours ou en dehors d'un repas
RILPIVIRINE + EMTRICITABINE + TÉNOFOVIR DISOPROXIL			
RPV+FTC+TDF EVIPLERA® GILEAD	1 comprimé (25 mg rilpivirine + 200 mg emtricitabine + 245 mg ténofovir disoproxil) 1 fois/jour	 toutes les 24h	à prendre au cours d'un repas
RILPIVIRINE + EMTRICITABINE + TÉNOFOVIR ALAFÉNAMIDE			
RPV+FTC+TAF ODEFSEY® GILEAD	1 comprimé (25 mg rilpivirine + 200 mg emtricitabine + 25 mg ténofovir alafénamide) 1 fois/jour	 toutes les 24h	à prendre au cours d'un repas
ABACAVIR + LAMIVUDINE + DOLUTÉGRAVIR			
3TC+ABC+DTG TRIUMEQ® VIV HEALTHCARE	1 comprimé (600 mg abacavir + 300 mg lamivudine + 50 mg dolutégravir) 1 fois/jour	 toutes les 24h	à prendre au cours ou en dehors d'un repas

COMBINAISONS DE 2 MOLECULES							
LAMIVUDINE + ZIDOVUDINE							
3TC+ZDV	COMBIVIR® VIV HEALTHCARE	1 comprimé (150 mg lamivudine + 300 mg zidovudine) 2 fois/jour				toutes les 12h	à prendre au cours ou en dehors d'un repas
	Génériques de Combivir® VIV HEALTHCARE						
CABOTÉGRAVIR + RILPIVIRINE							
CBG+RPV	VOCABRIA® VIV HEALTHCARE + REKAMBYS® JANSSEN	Instauration orale optionnelle : 1 comprimé de cabotégravir (30 mg) en association avec, 1 comprimé de rilpivirine (25 mg), 1 fois/jour pendant 1 mois.				toutes les 24h	à prendre au cours d'un repas
		Injections d'initiation aux mois 1 et 2 : une injection de 600 mg (3 mL) de cabotégravir en association avec une injection de 900 mg (3 mL) de rilpivirine .					bien suivre les recommandations
		À partir du mois 4, injection tous les 2 mois : une injection de 600 mg (3 mL) de cabotégravir en association avec une injection de 900 mg (3 mL) de rilpivirine.					
DOLUTÉGRAVIR + LAMIVUDINE							
DTG+3TC	DOVATO® VIV HEALTHCARE	1 comprimé (50 mg dolutégravir + 300 mg lamivudine) 1 fois/jour				toutes les 24h	à prendre au cours ou en dehors d'un repas
DOLUTÉGRAVIR + RILPIVIRINE							
DTG+RPV	JULUCA® VIV HEALTHCARE	1 comprimé (50 mg dolutégravir + 25 mg rilpivirine) 1 fois/jour				toutes les 24h	à prendre au cours d'un repas
ABACAIVIR + LAMIVUDINE							
ABC+3TC	KIVEXA® VIV HEALTHCARE	1 comprimé (600 mg abacavir + 300 mg lamivudine) 1 fois/jour				toutes les 24h	à prendre au cours ou en dehors d'un repas
	Génériques de Kivexa® VIV HEALTHCARE						
EMTRICITABINE + TÉNOFOVIR DISOPROXIL							
FTC+TDF	TRUVADA® GILEAD	1 comprimé (200 mg emtricitabine + 245 mg ténofovir disoproxil) 1 fois/jour				toutes les 24h	à prendre de préférence avec un repas
	Génériques de Truvada® GILEAD						
INHIBITEURS NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INTI)							
EMTRICITABINE							
FTC	EMTRIVA® GILEAD	1 gélule (200 mg), 1 fois/jour				toutes les 24h	à prendre au cours ou en dehors d'un repas
LAMIVUDINE							
3TC	EPIVIR® VIV HEALTHCARE	1 comprimé (150 mg), 2 fois/jour				toutes les 12h	à prendre au cours ou en dehors d'un repas
	Génériques de Epivir® VIV HEALTHCARE	ou 1 comprimé (300 mg), 1 fois/jour				toutes les 24h	
							
TÉNOFOVIR DISOPROXIL							
TDF	VIREAD® GILEAD	1 comprimé (245 mg), 1 fois/jour				toutes les 24h	à prendre au cours d'un repas
	Génériques de Viread® GILEAD						

INHIBITEURS NON NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INNTI)				
RILPIVIRINE				
RPV	EDURANT® JANSSEN	1 comprimé (25 mg), 1 fois/jour		 toutes les 24h à prendre au cours d'un repas (min. 500 Kcal)
ETRAVIRINE				
EVR	INTELENCE® JANSSEN	2 comprimés (100 mg), 2 fois/jour		 toutes les 12h à prendre au cours d'un repas  toutes les 12h
		ou 1 comprimé (200 mg), 2 fois/jour		
DORAVIRINE				
DOR	PIFELTRO® MSD	1 comprimé (100 mg), 1 fois/jour		 toutes les 24h à prendre au cours ou en dehors d'un repas
NÉVIRAPINE				
NVP	VIRAMUNE® BOEHRINGER INGELHEIM	1 comprimé (200 mg), 1 fois/jour les 14 premiers jours		 toutes les 12h à prendre au cours ou en dehors d'un repas  toutes les 12h
		puis 1 comprimé (200 mg), 2 fois/jour		
	Génériques de Viramune® BOEHRINGER INGELHEIM  ARROW  MYLAN  SANDOZ  TEVA			
NVP	VIRAMUNE LP® BOEHRINGER INGELHEIM Génériques de Viramune LP® BOEHRINGER INGELHEIM	1 comprimé (400 mg), 1 fois/jour en remplacement des comprimés de VIRAMUNE® 200 mg pris 2 fois/jour ou en relais après 14 jours d'une prise unique de VIRAMUNE® 200 mg		 toutes les 24h à prendre au cours ou en dehors d'un repas  SANDOZ toutes les 24h
INHIBITEURS DE LA PROTÉASE (IP)				
DOSAGE ET POSOLOGIE ADULTE		PLANIFICATION DES PRISES		RECOMMANDATION DE PRISE**
DARUNAVIR				
DRV	PREZISTA® JANSSEN	2 comprimés (400 mg), 1 fois/jour boostés avec 100 mg de Norvir®		 toutes les 24h à prendre au cours d'un repas  toutes les 12h  toutes les 24h
		ou 1 comprimé (600 mg), 2 fois/jour boosté avec 100 mg de Norvir® à chaque prise		
	Génériques de Prezista® BOEHRINGER INGELHEIM	 KIRKA 600 mg  KIRKA 800 mg  MYLAN 400 mg  MYLAN 600 mg  MYLAN 800 mg		
ATAZANAVIR				
ATV	REYATAZ® BMS	1 gélule (300 mg), 1 fois/jour boostée avec 100 mg de Norvir® (ou 2 gélules à 200 mg en fonction du traitement antirétroviral associé)		 toutes les 24h à prendre au cours d'un repas

INHIBITEURS DE L'INTEGRASE					
RALTÉGRAVIR					
RAL	ISENTRESS® MSD	1 comprimé (400 mg), 2 fois/jour	 toutes les 12h	à prendre au cours ou en dehors d'un repas	
RAL	ISENTRESS® MSD	2 comprimés (600 mg), 1 fois/jour**	 toutes les 24h	à prendre au cours ou en dehors d'un repas	
DOLUTÉGRAVIR					
DTO	TIVICAY® VIV HEALTHCARE	SECON LE PROFIL VIRAL	1 comprimé (50 mg), 1 fois/jour	 toutes les 24h	à prendre en dehors ou au cours des repas
			1 comprimé (50 mg), 2 fois/jour**	 toutes les 12h	à prendre de préférence au cours d'un repas
INHIBITEUR DU RECEPTEUR CCR-5					
MARAVIROC					
MVC	CESENTRI® VIV HEALTHCARE	1 comprimé (150 mg), 2 fois/jour	 toutes les 12h	à prendre au cours ou en dehors d'un repas	
		ou 1 comprimé (300 mg), 2 fois/jour	 toutes les 12h		
		ou 2 comprimés (300 mg), 2 fois/jour en fonction des antiviraux associés	 toutes les 12h		
INHIBITEUR DE FUSION					
ENFUVRTIDE					
T-20	FUZÉON® ROCHE	1 injection sous-cutanée de 90 mg (1mL) 2 fois/jour toutes les 12h		bien suivre les recommandations de reconstitution du produit et d'injection	
BOOSTER					
RITONAVIR					
RTV	NORVIR® ABBOTT	Utilisé comme booster de chaque prise d'inhibiteur de protéase, c'est-à-dire pour augmenter la concentration des molécules prises en association.	 Posologie en fonction de l'antiprotéase associé.	à prendre au cours d'un repas	
	Générique de Norvir® MYLAN				
INHIBITEUR D'ATTACHEMENT					
FOSTEMSAVIR					
FTR	RUKOBIA® VIV HEALTHCARE	1 comprimé (600 mg), 2 fois/jour	 toutes les 12h	à prendre au cours ou en dehors d'un repas	
INHIBITEUR DE POST-ATTACHEMENT					
IBALIZUMAB					
IBA	TROGARZO® THERATECHNOLOGIES Traitement bénéficiant d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU).	1 dose de charge unique 2000 mg (en perfusion)		bien suivre les recommandations	
		1 dose d'entretien 800 mg toutes les 2 semaines (en perfusion)			

Annexe 2. Tableaux de synthèse des caractéristiques socio-démographiques des PVVIH des deux files actives

Characteristic	CHU Guadeloupe, N = 1 229 ¹	CHRU Nancy, N = 965 ¹	p-value ²
Sexe			<0.001
F	524 (42.6%)	293 (30.4%)	
H	704 (57.3%)	665 (68.9%)	
THF	1 (0.1%)	7 (0.7%)	
Age - Médiane (Q1-Q3)	54 (45-62)	52 (42-61)	0.007
Range	17 - 96	14 - 86	
Age			0.200
< 30	72 (5.9%)	58 (6.0%)	
[30 - 60[758 (61.7%)	628 (65.1%)	
>= 60	399 (32.5%)	279 (28.9%)	
Mode de contamination			<0.001
Hétérosexuel	949 (77.2%)	420 (43.5%)	
Homo / Bi	233 (19.0%)	413 (42.8%)	
Autre	16 (1.3%)	51 (5.3%)	
Inconnu	13 (1.1%)	47 (4.9%)	
Toxicomane IV	18 (1.5%)	34 (3.5%)	
Homme Homo/Bi			<0.001
Non	472 (67.0%)	260 (39.1%)	
Oui	232 (33.0%)	405 (60.9%)	
Durée VIH (années)	15 (7-22)	15 (8-26)	<0.001
Range	0 - 38	0 - 39	
Délai de suivi VIH (années)	13 (6-20)	12 (6-22)	0.269
Range	0 - 37	0 - 34	
Nbre recours sur période étude (Consult+HDJ+téléconsult)	3 (2-4)	3 (3-4)	<0.001
Range	0 - 19	1 - 31	
Pays de naissance			<0.001
FRANCE	722 (60.8%)	675 (70.1%)	
ETRANGER	466 (39.2%)	288 (29.9%)	
Unknown	41	2	
Si ETRANGER, Zone géographique de naissance			<0.001
CARAÏBES	445 (95.5%)	3 (1.0%)	
AFRIQUE OCCIDENTALE ET CENTRALE	8 (1.7%)	168 (58.3%)	
MOYEN-ORIENT ET AFRIQUE DU NORD	3 (0.6%)	33 (11.5%)	
AUTRES RÉGIONS	5 (1.1%)	21 (7.3%)	
AFRIQUE ORIENTALE ET AUSTRALE	1 (0.2%)	23 (8.0%)	
EUROPE ORIENTALE ET ASIE CENTRALE	0 (0.0%)	17 (5.9%)	
ASIE ET PACIFIQUE	2 (0.4%)	13 (4.5%)	
AMÉRIQUE LATINE	2 (0.4%)	10 (3.5%)	
Région de naissance			<0.001
France hexagonale	147 (20.4%)	669 (99.1%)	
Guadeloupe	559 (77.4%)	0 (0.0%)	
Guyane	1 (0.1%)	0 (0.0%)	
Martinique	12 (1.7%)	4 (0.6%)	
Réunion	3 (0.4%)	2 (0.3%)	
Unknown	507	290	

Characteristic	CHU Guadeloupe, N = 1 229 ¹	CHRU Nancy, N = 965 ¹	p-value ²
Situation familiale			<0.001
En couple	373 (32.6%)	272 (43.0%)	
Vit seul	771 (67.4%)	360 (57.0%)	
Unknown	85	333	
Activité			<0.001
Actif travaillant	403 (36.3%)	260 (53.2%)	
Autre	708 (63.7%)	229 (46.8%)	
Unknown	118	476	
Niveau d'étude			0.001
Bac ou +	273 (29.3%)	48 (44.4%)	
Autre	658 (70.7%)	60 (55.6%)	
Unknown	298	857	

¹n (%); Median (25%-75%)

²Fisher's exact test; Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test

Characteristic	CHU Guadeloupe, N = 1 229 ¹	CHRU Nancy, N = 965 ¹	p-value ²
HTA	333 (27.1%)	190 (19.7%)	<0.001
Diabete	156 (12.7%)	70 (7.3%)	<0.001
IR	69 (5.6%)	31 (3.2%)	0.007
IMC			<0.001
< 25	431 (38.3%)	440 (50.9%)	
[25 - 30[381 (33.9%)	278 (32.2%)	
>= 30	313 (27.8%)	146 (16.9%)	
Unknown	104	101	
Alcool (regroupement Nadis)			<0.001
Buveurs	914 (77.1%)	368 (65.2%)	
Non Buveurs	272 (22.9%)	196 (34.8%)	
Unknown	43	401	
Toxicomanie			<0.001
Active	70 (6.1%)	60 (11.0%)	
Ancienne ou Substituée	144 (12.5%)	81 (14.8%)	
Aucune	934 (81.4%)	406 (74.2%)	
Unknown	81	418	

¹n (%)

²Pearson's Chi-squared test

Annexe 3. Tableau de synthèse des caractéristiques de l'infection chez les PVVIH des deux files actives

Characteristic	CHU Guadeloupe, N = 1 229 ¹	CHRU Nancy, N = 965 ¹	p-value ²
Type VIH			0.176
VIH1	1 228 (99.9%)	960 (99.6%)	
VIH2	1 (0.1%)	4 (0.4%)	
Unknown	0	1	
SOUS_TYPE_VIH_rec			<0.001
B	520 (85.5%)	257 (57.5%)	
CRF02_AG	60 (9.9%)	97 (21.7%)	
Autre	28 (4.6%)	93 (20.8%)	
Unknown	621	518	
Stade CDC aux dernières nouvelles			<0.001
A-Asymptomatique	691 (56.2%)	584 (60.5%)	
B-Symptomatique non SIDA	183 (14.9%)	183 (19.0%)	
C-SIDA	355 (28.9%)	198 (20.5%)	
Co-infection hépatite			<0.001
Non	1 149 (93.5%)	822 (85.2%)	
VHC	42 (3.4%)	76 (7.9%)	
VHB	34 (2.8%)	57 (5.9%)	
VHC&VHB	4 (0.3%)	10 (1.0%)	

¹n (%)

²Fisher's exact test; Pearson's Chi-squared test

Annexe 4. Tableau de synthèse des caractéristiques immunovirologiques des PVVIH des deux files actives

Characteristic	CHU Guadeloupe, N = 1 229 ¹	CHRU Nancy, N = 965 ¹	p-value ²
Derniers CD4			0.017
>=500	795 (66.4%)	652 (69.8%)	
[350-500[219 (18.3%)	170 (18.2%)	
[200-350[128 (10.7%)	92 (9.9%)	
<200	55 (4.6%)	20 (2.1%)	
Unknown	32	31	
Derniers rapport CD4/CD8			0.019
>= 1	515 (45.2%)	457 (50.4%)	
< 1	625 (54.8%)	450 (49.6%)	
Unknown	89	58	
Dernière CV			0.032
<=50	1 119 (92.4%)	907 (95.2%)	
[51-400[57 (4.7%)	29 (3.0%)	
>=400	35 (2.9%)	17 (1.8%)	
Unknown	18	12	

¹n (%)

²Pearson's Chi-squared test

Annexe 5. Tableaux de synthèse des caractéristiques socio-démographiques des PND des deux CHU

Characteristic	CHU Guadeloupe, N = 61 ¹	CHRU Nancy, N = 33 ¹	p-value ²
Sexe			0.458
F	27 (44.3%)	12 (36.4%)	
H	34 (55.7%)	21 (63.6%)	
Age - Médiane (Q1-Q3)	39 (28-50)	35 (29-46)	0.539
Range	17 - 68	16 - 60	
Age			0.444
< 30	17 (27.9%)	10 (30.3%)	
[30 - 60[37 (60.7%)	22 (66.7%)	
>= 60	7 (11.5%)	1 (3.0%)	
Mode de contamination			0.004
Hétérosexuel	45 (73.8%)	17 (51.5%)	
Homo / Bi	16 (26.2%)	11 (33.3%)	
Inconnu	0 (0.0%)	5 (15.2%)	
Autre	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Toxicomane IV	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Homme Homo/Bi			0.701
Non	18 (52.9%)	10 (47.6%)	
Oui	16 (47.1%)	11 (52.4%)	
Délai entre découverte VIH et 1er recours (days)	12 (5-23)	9 (2-17)	0.520
Range	0 - 173	0 - 338	
Pays de naissance			0.484
FRANCE	30 (50.0%)	19 (57.6%)	
ETRANGER	30 (50.0%)	14 (42.4%)	
Unknown	1	0	

¹n (%); Median (25%-75%)

²Pearson's Chi-squared test; Wilcoxon rank sum test; Fisher's exact test

Characteristic	CHU Guadeloupe, N = 61 ¹	CHRU Nancy, N = 33 ¹	p-value ²
Grossesse à l'initiation du traitement			0.415
Non	55 (90.2%)	32 (97.0%)	
Oui	6 (9.8%)	1 (3.0%)	
Comorbidités (HTA, Diabète, IR)			0.017
Au moins 1	13 (21.3%)	1 (3.0%)	
Aucune	48 (78.7%)	32 (97.0%)	
IMC			0.026
< 25	23 (42.6%)	18 (72.0%)	
[25 - 30[18 (33.3%)	6 (24.0%)	
>= 30	13 (24.1%)	1 (4.0%)	
Unknown	7	8	
Alcool (regroupement Nadis)			0.089
Buveurs	36 (78.3%)	9 (56.2%)	
Non Buveurs	10 (21.7%)	7 (43.8%)	
Unknown	15	17	
Toxicomanie			0.073
Active	6 (11.3%)	3 (15.8%)	
Ancienne ou Substituée	15 (28.3%)	10 (52.6%)	
Aucune	32 (60.4%)	6 (31.6%)	
Unknown	8	14	

¹n (%)

²Fisher's exact test; Pearson's Chi-squared test

Annexe 6. Tableau de synthèse des caractéristiques de l'infection chez les PND des deux CHU

Characteristic	CHU Guadeloupe, N = 61 ¹	CHRU Nancy, N = 33 ¹	p-value ²
Type VIH			
VIH1	61 (100.0%)	33 (100.0%)	
SOUS_TYPE_VIH_rec			0.142
B	33 (76.7%)	5 (55.6%)	
CRF02_AG	8 (18.6%)	2 (22.2%)	
Autre	2 (4.7%)	2 (22.2%)	
Unknown	18	24	
Stade SIDA au dépistage			0.340
Non	59 (96.7%)	30 (90.9%)	
Oui	2 (3.3%)	3 (9.1%)	
Stade CDC aux dernières nouvelles			0.914
A-Asymptomatique	47 (77.0%)	27 (81.8%)	
B-Symptomatique non SIDA	3 (4.9%)	1 (3.0%)	
C-SIDA	11 (18.0%)	5 (15.2%)	
Stade au dépistage			0.893
Avancé (SIDA ou CD4 <= 200)	19 (33.3%)	9 (31.0%)	
Tardif (SIDA ou CD4 <= 350)	15 (26.3%)	6 (20.7%)	
Non défini (CD4]350 ; 500[)	9 (15.8%)	6 (20.7%)	
Précoce (CD4 >= 500)	14 (24.6%)	8 (27.6%)	
Unknown	4	4	
Co-infection hépatite			0.351
Non	61 (100.0%)	32 (97.0%)	
VHC	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
VHB	0 (0.0%)	1 (3.0%)	
VHC&VHB	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

¹n (%)

²Fisher's exact test; Pearson's Chi-squared test

Annexe 7. Tableau de synthèse des caractéristiques immunovirologiques des PND des deux CHU


Characteristic	CHU Guadeloupe, N = 61 ¹	CHRU Nancy, N = 33 ¹	p-value ²
CD4 au dépistage			0.893
>=500	14 (24.6%)	8 (27.6%)	
[350-500[9 (15.8%)	6 (20.7%)	
[200-350[15 (26.3%)	6 (20.7%)	
<200	19 (33.3%)	9 (31.0%)	
Unknown	4	4	
CV au dépistage			0.711
<=50	2 (3.4%)	1 (3.4%)	
[51 - 100K[34 (58.6%)	14 (48.3%)	
>= 100K	22 (37.9%)	14 (48.3%)	
Unknown	3	4	
Dernière CV			0.665
<=50	52 (85.2%)	27 (81.8%)	
>50	9 (14.8%)	6 (18.2%)	

¹n (%)

²Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 21/10/2022

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Arquevaux Romane</p> <p><u>Sujet</u> : Les stratégies thérapeutiques des antirétroviraux chez les Personnes Vivant avec le Virus de l'Immunodéficience Humaine (PVVIH) dans les Centres Hospitaliers Régionaux et Universitaires (CHRU) de Nancy et Guadeloupe</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Mme Béatrice DEMORE, Professeur Directeurs : Mme Marion SALIEGE, Pharmacien Mme Isabelle LAMAURY, Infectiologue Juges : Mme Laure-Anne ARNOUX, Pharmacien Mme Eliette JEANMAIRE, Infectiologue M Raphaël DUVAL, Professeur</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 28/09/22</p> <p>Le Président du Jury : Isabelle LAMAURY co-Directeur : Béatrice DEMORE Directeur de thèse : Marion SALIEGE Mme B. DEMORE Pharmacien gérant Section 105832 H CHU CHRU NANCY</p> <p align="right">28/09/2022</p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 30.09.2022</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  Pr. Raphaël DUVAL </p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 7.10.2022</p> <p align="center">La Présidente de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">   Hélène BOULANGER </p> <p align="right">N° d'enregistrement : 12727C</p>

N° d'identification :

TITRE

Les stratégies thérapeutiques des antirétroviraux chez les Personnes Vivant avec le Virus de l'Immunodéficience Humaine (PVVIH) dans les Centres Hospitaliers Régionaux et Universitaires de Nancy et Guadeloupe

Thèse soutenue le 21/10/2022,
Par Arquevaux Romane

RESUME

Contexte : Depuis le début de l'épidémie, 79,3 millions de personnes ont été infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Malgré les avancées considérables en termes de diagnostic, traitement et prévention, le VIH reste un problème majeur de santé publique dans le monde. En France, la prévalence et l'incidence du VIH varie fortement d'une région à une autre. La Guadeloupe est l'une des régions les plus touchées de France, loin devant la région Grand-Est. Ainsi, il était intéressant d'étudier les stratégies thérapeutiques des antirétroviraux (ARV) au sein de deux centres hospitaliers et universitaires (CHU) de ces régions.

Objectif : L'objectif principal de cette étude était de décrire et comparer les stratégies thérapeutiques des antirétroviraux de la file active des PVVIH du CHU de Guadeloupe (CHUG) et du CHRU de Nancy (CHRUN).

Matériel et méthode : Cette étude rétrospective, descriptive, comparative et bi-centrique portait sur l'ensemble des patients VIH suivis au CHUG et au CHRUN, ayant eu au moins un recours entre le 01/07/2020 et le 31/12/2021. Les données recueillies via le logiciel Nadis, ont été analysées à l'aide du logiciel Excel et du logiciel de statistique « R » version « 4.2.0 ».

Résultats : La file active (FA) du CHUG était de 1229 PVVIH et 965 au CHRUN. Au CHUG, il y avait plus de transmission hétérosexuelle (77,2% vs 43,5%), de personnes nées à l'étranger (39% vs 30%), de femmes (43% vs 30%), de comorbidités mais moins de co-infections hépatites (93% vs 85%) et la population était un peu plus âgée (médiane de 54 ans vs 52 ans). Dans les deux CHU, plus de 98% des PVVIH étaient traités et 74% étaient sous trithérapie et un peu moins d'un quart avaient une bithérapie. Les monothérapies représentaient 1,8% des prescriptions au CHUG et 0,6% au CHRUN. Les trithérapies et bithérapies reposaient sur l'utilisation d'un STR (single tablet regimen), 92% des prescriptions d'ARV au CHUG vs 78% au CHRUN. Pour les trithérapies le Biktarvy® était le STR le plus prescrit suivi du Triumeq® (69% et 25% respectivement pour le CHUG vs 60% et 24% pour le CHRUN). Les bithérapies les plus prescrites étaient le Dovato® et le Juluca®, respectivement 11% au CHUG et 8% au CHRUN. Au CHRUN, il y avait plus de TARV avec des molécules dissociées : 22% vs 8% au CHUG. Plus de 90% des patients traités avaient une charge virale indétectable.

Conclusion : La quasi-totalité des PVVIH était sous un TARV en adéquation avec les recommandations nationales et européennes, à l'exception de quelques monothérapies et de rares TARV incluant d'« anciennes » molécules. La trithérapie restait le schéma de référence et la bithérapie résultait pour la majorité des cas d'un allègement thérapeutique. Quels que soient les schémas, les médicaments STR prédominaient. L'hétérogénéité et la multitude des combinaisons pourraient être en lien avec le nombre de prescripteurs différents et/ou l'absence de certaines combinaisons d'ARV sous forme STR. A l'inverse, les prescriptions de TARV en STR permettraient une meilleure compréhension, adhésion et observance notamment pour les populations étrangères. Pour certains patients, il est impossible d'utiliser un STR car un ajustement de la posologie d'au moins une des molécules comprises dans le comprimé est nécessaire.

MOTS CLES : PVVIH, Antirétroviraux, Stratégies thérapeutiques.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr SALIEGE Marion Dr LAMAURY Isabelle	Centre hospitalier régional et universitaire de Guadeloupe	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème 3

Thèmes

1 – Sciences fondamentales	2 – Hygiène/Environnement
3 – Médicament	4 – Alimentation – Nutrition
5 - Biologie	6 – Pratique professionnelle