Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2014 **Thèse n°**

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 15 Octobre 2014 à Poitiers
par Monsieur Xavier POUGET-ABADIE

Caractéristiques épidémiologiques et virologiques des personnes vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral depuis plus de six mois en échec thérapeutique.

COMPOSITION DU JURY

Président : Madame le Professeur France ROBLOT

Membres : Monsieur le Professeur Gérard AGIUS
Monsieur le Professeur José GOMES DA CUNHA

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Gwenaël LE MOAL

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2014 **Thèse n°**

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 15 Octobre 2014 à Poitiers
par Monsieur Xavier POUGET-ABADIE

Caractéristiques épidémiologiques et virologiques des personnes vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral depuis plus de six mois en échec thérapeutique.

COMPOSITION DU JURY

Président : Madame le Professeur France ROBLOT

Membres : Monsieur le Professeur Gérard AGIUS
Monsieur le Professeur José GOMES DA CUNHA

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Gwenaël LE MOAL

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le Doyen,

Année universitaire 2014 - 2015

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BENSADOUN René-Jean, cancérologie – radiothérapie **(en disponibilité 1 an à compter de janvier 2014)**
5. BRIDOUX Frank, néphrologie
6. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
7. CARRETIER Michel, chirurgie générale
8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
11. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
12. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
13. DROUOT Xavier, physiologie
14. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
15. EUGENE Michel, physiologie **(surnombre jusqu'en 08/2016)**
16. FAURE Jean-Pierre, anatomie
17. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
18. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
19. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
20. GILBERT Brigitte, génétique
21. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
22. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
23. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
24. GUILLET Gérard, dermatologie
25. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
26. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
27. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
28. HERPIN Daniel, cardiologie
29. HOUETO Jean-Luc, neurologie
30. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
31. IRANI Jacques, urologie
32. JABER Mohamed, cytologie et histologie
33. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
34. JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
35. KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
36. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation **(en détachement 2 ans à compter de janvier 2014)**
37. KITZIS Alain, biologie cellulaire
38. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
39. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
40. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
41. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
42. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
43. MACCHI Laurent, hématologie
44. MARECHAUD Richard, médecine interne
45. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
46. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
47. MIGEOT Virginie, santé publique
48. MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
49. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
50. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
51. NEAU Jean-Philippe, neurologie
52. ORIOT Denis, pédiatrie
53. PACCALIN Marc, gériatrie
54. PAQUEREAU Joël, physiologie
55. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
56. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
57. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
58. POURRAT Olivier, médecine interne
59. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
60. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
61. RICHER Jean-Pierre, anatomie
62. RIGOARD Philippe, neurochirurgie
63. ROBERT René, réanimation
64. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
65. ROBLOT Pascal, médecine interne
66. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
67. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes **(surnombre jusqu'en 08/2017)**
68. SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
69. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
70. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
71. TOUCHARD Guy, néphrologie
72. TOURANI Jean-Marc, cancérologie
73. WAGER Michel, neurochirurgie

Bât. D1 - 6 rue de la Milétrie – TSA 51115 - 86073 POITIERS CEDEX 9 - France
☎05.49.45.43.43 - 🖷 05.49.45.43.05

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
2. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
3. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
4. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
5. BILAN Frédéric, génétique
6. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
7. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
8. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
9. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
10. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
11. DIAZ Véronique, physiologie
12. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
13. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
14. HURET Jean-Loup, génétique
15. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
16. SAPANET Michel, médecine légale
17. SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
18. THILLE Arnaud, réanimation
19. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

Professeur des universités de médecine générale

GOMES DA CUNHA José

Professeurs associés de médecine générale

BINDER Philippe
VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

BIRAULT François
BOUSSAGEON Rémy
FRECHE Bernard
GIRARDEAU Stéphane
GRANDCOLIN Stéphanie
PARTHENAY Pascal
VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

DEBAIL Didier, professeur certifié
PERKINS Marguerite, maître de langue étrangère

Professeurs émérites

1. DORE Bertrand, urologie (08/2016)
2. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie – virologie (08/2015)
3. GIL Roger, neurologie (08/2017)
4. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016)
5. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
6. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
7. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
8. BOINOTCatherine, hématologie - transfusion
9. BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
10. BURIN Pierre, histologie
11. CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
12. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
13. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
14. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
15. DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
16. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
17. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
18. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
19. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
20. GOMBERT Jacques, biochimie
21. GRIGNON Bernadette, bactériologie
22. GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
23. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
24. KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
25. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
26. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
27. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
28. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
29. MARILLAUD Albert, physiologie
30. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
31. POINTREAU Philippe, biochimie
32. REISS Daniel, biochimie
33. RIDEAU Yves, anatomie
34. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
35. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
36. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
37. VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

Bât. D1 - 6 rue de la Milétrie – TSA 51115 - 86073 POITIERS CEDEX 9 - France
☎05.49.45.43.43 - 🖷 05.49.45.43.05

Remerciements

A notre Présidente de jury, Madame le Professeur France ROBLOT,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Chef de service

Professeur en maladies infectieuses au CHU de Poitiers,

Madame, le jury de thèse que vous me faites l'honneur de présider est pour moi l'occasion de vous remercier sincèrement de l'accueil que vous m'avez réservé dans votre service et de la confiance indulgente et amicale que vous m'avez toujours témoigné.

A Monsieur le Professeur Gérard AGIUS,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Chef de service,

Professeur en bactériologie-virologie au CHU de Poitiers,

Monsieur, je suis heureux et fier que vous ayez accepté de juger ce travail. J'ai beaucoup apprécié votre enseignement au cours de mon stage comme interne dans votre service duquel je garde un bon et utile mais aussi joyeux souvenir.

A Monsieur le Professeur José GOMES DA CUNHA,

Professeur des Universités de médecine générale,

Monsieur je vous remercie d'avoir eu la bienveillance de juger ce travail. Ma formation en médecine générale me tient à cœur, je garde un excellent souvenir des stages effectués dans cette discipline.

A Monsieur le Docteur Gwenaël LE MOAL

Praticien Hospitalier en maladies infectieuses au CHU de Poitiers,

Gwenaël, je te remercie sincèrement de participer au jury de cette thèse après en avoir assuré la direction attentive et précise. Merci de ta patience, de ta disponibilité et de la pédagogie dont tu as fait preuve au cours de la réalisation de ce travail. Je suis certain que tu feras toujours preuve avec moi de ces qualités à partir du mois de novembre 2014. Tu as eu la gentillesse de me rappeler que tu as été interne dans le service de mon père et tu es bien fidèle au serment d'Hippocrate en participant à ma formation.

A nos maîtres de stages :

A Madame le Professeur France ROBLOT,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Chef de service,

Professeur en maladies infectieuses au CHU de Poitiers,

A Monsieur le Docteur Patrice FRANCOIS,
Maître de stage agréé, Médecin généraliste à Aulnay de Saintonge,

A Monsieur le Docteur Wilfried COLIN,
Maître de stage agréé, Médecin généraliste à Courçon d'Aunis,

A Monsieur le Docteur Alain ROUFFIGNAT,

Maître de stage agréé, Médecin généraliste à La Rochelle,

A Madame le Docteur Isabelle BOUEX,
Praticien hospitalier au Centre Hospitalier de La Rochelle, Chef de service,

A Monsieur le Professeur Gérard AGIUS,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Chef de service,

Professeur en bactériologie-virologie au CHU de Poitiers,

A Monsieur le Professeur Christophe BURUCOA,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Chef de service,

Professeur en Bactériologie au CHU de Poitiers,

A Madame le Docteur Elizabeth BROTTIER-MANCINI
Praticien Hospitalier en médecine interne et maladies infectieuses au Centre Hospitalier de La Rochelle, Chef de service,

A Madame le Docteur Sophie TROLLER,
Pédiatre au Centre Hospitalier de La Rochelle, Chef de service
Merci de ton soutien, et merci d'avoir trouvé les mots rassurants au cours des derniers mois de rédaction de ce travail,

A Madame le Docteur Mariam RONCATO-SABERAN,
Praticien Hospitalier en maladies infectieuses au Centre Hospitalier de La Rochelle,
Merci pour ton soutien durant ma dernière année d'internat, pour ton enseignement et les nombreuses consultations à tes côtés, je suis sûr que notre amitié persistera dans les années futures,

A Madame le Docteur Elodie GIGON,
Praticien Hospitalier aux Urgences de La Rochelle,
Merci de ton amitié et de tous les encouragements au cours de ce travail,

A Madame le Docteur Katia BARSOTTI,
Pédiatre au Centre Hospitalier de La Rochelle,
Merci d'avoir relu mon travail, et d'avoir corrigé les fautes d'orthographes,

A ma femme, pour son soutien depuis la préparation de l'internat à la réalisation de ce travail. Merci de ta patience et de l'écoute dont tu as fait preuve au cours de la rédaction de ma thèse,

A mes chers parents,

Merci Papa de m'avoir inspiré afin d'exercer ce beau métier, c'est toujours un plaisir d'en parler avec toi,

Merci Maman d'avoir été toujours attentive, merci de ta disponibilité,

A mes beaux-parents,

A ma grand-mère,

A mon frère Philippe,

A Madame le Docteur Bénédicte TESSIER, ma sœur, pour tous ses conseils et son soutien,

A mes sœurs Gabrielle et Claire,

A mes belles-sœurs, Marie-Charlotte et Sixtine,

A mes beaux-frères, Arnaud, Bruno, David et Théophile,

A tous mes neveux et nièces et particulièrement à mon filleul Sixte,

A Jean-Marie TURMEL, (presque) Docteur en médecine, en souvenir de nos échanges afin de partager notre stress dans la rédaction de nos thèses respectives,

A mes co-internes du service de Pédiatrie de La Rochelle qui m'ont supporté au cours de la rédaction de ma thèse : Aurélie, Charles, Cyril, François, Matthieu et Raphaëlle,

A « Jeanneau » et « Mesrine l'interne »,

A Pascale Camps et aux secrétaires du service de maladies infectieuses du Centre Hospitalier de La Rochelle,

A tous mes amis.

Caractéristiques épidémiologiques et virologiques des personnes vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral depuis plus de six mois en échec thérapeutique.

Table des matières

INTRODUCTION.....9

PREMIERE PARTIE : LE VIH.....10

1-GENERALITES SUR LE VIH.....10

1.1-Historique.....10

1.2-Epidémiologie.....11

1.3-Caractéristiques virologiques.....13

2-TRAITEMENTS DE L'INFECTION PAR LE VIH.....15

2.1-Objectifs du traitement antirétroviral.....15

2.2-Initiation et recommandation du premier traitement antirétroviral 15

2.3-Evaluation de l'efficacité du traitement antirétroviral.....20

2.4-Echec virologique.....20

2.4.1-Définition de l'échec virologique.....20

2.4.2-Causes des échecs thérapeutiques.....21

2.4.3-Conduite à tenir en cas d'échec virologique.....21

2.4.3.1-En cas de charge virale faible inférieure à 200 copies/ml.....22

2.4.3.2-En cas d'échec avec charge virale supérieure à 200copies /ml.....24

2.4.3.3 En cas de charge virale inférieure à 4log copies /ml.....25

DEUXIEME PARTIE : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS VIVANT AVEC LE VIH.....26

1-OBJECTIFS DE L'ETUDE.....26

2-MATERIEL ET METHODE.....26

2.1-Protocole d'étude.....26

2.1.1-Critères d'inclusions.....26

2.1.2-Citères de non-inclusion.....27

2.1.3-Définition des cas.....27

2.1.4-Définition des témoins.....27

2.2-Recueil des données.....27

2.3-Etude statistique.....29

3-RESULTATS.....30

3.1-Caractéristiques des patients en échec.....30

3.1.1-Caractéristiques épidémiologiques.....30

3.1.2-Situation Sociale.....30

3.1.3-Conditions de logement.....31

3.1.4-Précarité.....31

3.1.5-Antécédents et comorbidités.....31

3.1.6-Modes de contaminations.....32

3.1.7-Durée d'évolution du VIH.....32

3.1.8-Analyse immunovirologique.....32

3.2-Caractéristiques virologiques des patients en échec.....33

3.2.1-Sous type viral.....33

3.2.2-Tropisme viral.....34

3.3-Traitements de la population cas.....34

3.3.1-Histoire thérapeutique.....34

3.3.2-Traitement antirétroviral au moment de l'échec.....35

3.3.3-Observance thérapeutique.....35
3.3.4-Fréquentation en consultation.....35
3.4-Nombre et types de mutations de résistances.....35
3.5-Dosage des antirétroviraux.....40
3.6-Causes des échecs thérapeutiques.....40
3.7-Comparaisons entre les patients en échec et les témoins.....41
4-DISCUSSION.....49
4.1-La cascade VIH.....49
4.2-Les patients en échec thérapeutique : une population particulière.....53
4.3-L'inobservance : la première cause d'échec thérapeutique.....55
4.4-Des échecs avec peu de résistance virologique.....57
4.5-Low level Viremia.....59
CONCLUSION.....61
ANNEXES.....62
Figure n°3 : SCORE EPICES.....63
Figure n°4 : Questionnaire médical 64
Figure n°5 : Questionnaire d'évaluation de l'observance thérapeutique.....69
BIBLIOGRAPHIE.....70
RESUME.....75
SERMENT.....76

Liste des abréviations

- AAH: Allocation Adulte Handicapé
- ADN : Acide Désoxyribo Nucléique
- AME : Aide Médicale d'Etat
- ANRS : Agence Nationale de Recherche sur le SIDA
- ARN : Acide Ribonucléique
- ARV : Antirétroviral
- CDC : Center for Disease Control
- CHR : Centre Hospitalier Régional
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- CMU : Couverture Maladie Universelle
- CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
- COREVIH : Comités de Coordination Régionale de lutte contre le VIH
- CRF : Circulating Recombinant Forms
- CV : Charge Virale
- FHDH : French Hospital Database on HIV
- IF : Inhibiteur de Fusion
- INI : Inhibiteur d'Intégrase
- INNTI : Inhibiteur Nucléosidique/Nucléotidiques de la Transcriptase Inverse
- INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
- INTI : Inhibiteur Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse
- INVS : Institut de Veille Sanitaire
- IP : Inhibiteur de Protéase
- LLV : Low Level Viremia
- PVVIH : Personne Vivant avec le VIH
- SIDA : Syndrome d'ImmunoDeficience Acquise
- STR : Single Tablet Regimen
- VHB : Virus de l'Hépatite B
- VHC : Virus de l'Hépatite C
- VIH : Virus d'Immunodéficience Humaine

Liste des figures

Figure n°1 : Prévalence mondiale du VIH en 2012 ONUSIDA.....12

Figure n°2 : Structure génomique des provirus VIH 1 et 2.....14

Figure n°3 : *SCORE EPICES.....63*

Figure n°4 : Questionnaire d'évaluation de l'observance thérapeutique.....64

Figure n°5 : Questionnaire médical.....69

Figure n°6 : Répartition de la charge virale des patients en échec à J0.....33

Figure n°7 : Tropisme viral des patients en échec à J0.....34

Figure n°8 : Proportion des mutations de résistances touchant les IP chez les 42 patients cas ayant pu avoir un génotype au moment de l'échec.....36

Figure n°9 : Proportion des mutations de résistances touchant les INTI chez les 42 patients cas ayant pu avoir un génotype au moment de l'échec.....37

Figure n°10 : Proportion des mutations de résistance touchant les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse chez les 42 patients cas ayant pu avoir un génotype au moment de l'échec.....37

Figure n°11 : Proportion des mutations touchant les inhibiteurs d'intégrases chez les 42 patients cas ayant pu avoir un génotype au moment de l'échec.....38

Figure n°12 : Répartition des patients résistant à au moins un antirétroviral par classe thérapeutique chez les 42 patients cas ayant pu avoir un génotype au moment de l'échec.....39

Figure n°13 : Répartition des résistances par classe thérapeutique chez les 42 patients cas ayant pu avoir un génotype au moment de l'échec.....39

Figure n°14 : Répartition des patients présentant au moins une mutation de résistance par classe chez les 42 patients cas ayant pu avoir un génotype au moment de l'échec.....40

Figure n°15 : Causes des échecs thérapeutiques chez les 60 patients inclus.....41

Figure n°16 : Nadir CD4 (CD4 /mm3).....42

Figure n°17 : répartition des combinaisons de traitements antirétroviraux chez les 60 patients en échecs (cas) et 180 en succès thérapeutique (témoins) à l'inclusion.....44

Figure n°18 : Observance thérapeutique chez les 60 patients en échec (cas) et 180 en succès thérapeutique à l'inclusion (témoins).....44

Figure n°19 : Proportion de la fréquence d'oubli de venue à la consultation chez les 60 patients en échec (cas) et 180 en succès thérapeutique (témoin).....45

Figure n°20 : Cascade de prise en charge des PVVIH en France en 2013.....50

Figure n°21 : Cascade de prise en charge des PVVIH en France en 2013 versus COREVIH.....51

Liste des Tableaux

Tableau I : option recommandée dans le rapport d'experts français pour l'initiation d'un premier traitement antirétroviral.....18

Tableau II : Autres options recommandées pour l'initiation d'un premier traitement antirétroviral.....19

Tableau III : Caractéristiques épidémiologiques et sociales à l'inclusion des 60 patients en échec (cas) et 180 patients en succès thérapeutique (témoins).....46

Tableau IV : Antécédents, comorbidités et modes de contaminations à l'inclusion des 60 patients en échec (cas) et 180 patients en succès thérapeutique (témoins).....47

Tableau V : Analyse immunovirologique et des traitements à l'inclusion des 60 patients en échec (cas) et 180 patients en succès thérapeutique (témoins).....48

INTRODUCTION :

Depuis la découverte du VIH en 1981, la science a considérablement évoluée et permet maintenant aux PVVIH (Personne Vivant avec le VIH) d'avoir une espérance de vie proche de celle de la population générale. L'arrivée des trithérapies en 1996 a permis d'améliorer considérablement l'espérance de vie des PVVIH avec une diminution de la mortalité d'environ 90 %.

Néanmoins selon les données de la cascade du VIH en France, 10 % des PVVIH sous traitement antirétroviral depuis au moins 6 mois n'atteignent pas l'objectif d'avoir une charge virale indétectable.[1]

Les principales causes de l'échec thérapeutique sont la non adhérence au traitement antirétroviral et les résistances virologiques. Les raisons de la non adhérence sont multiples : sociales, psychologiques, secondaires aux comorbidités associées.

Cependant les résistances virologiques au traitement antirétroviral sont de moins en moins fréquentes. La typologie de ces résistances a également fortement évolué depuis les cinq dernières années avec l'introduction de nouvelles molécules telles que les anti-intégrases, les antiCCR5, les STR (Single Treatment Regimen).[2]

Les études spécifiques étudiant cette population de PVVIH en échec thérapeutique sont rares. Analyser cette population spécifique sur le plan virologique et épidémiologique nous semblait intéressant afin de mieux prendre en charge cette population de PVVIH en échec thérapeutique.

Notre étude a été réalisée dans les Centres Hospitalo-Universitaires de Poitiers et de Tours et dans les Centres Hospitaliers Régionaux de La Rochelle et d'Orléans. L'objectif principal de notre étude était de caractériser les patients de la file active du COREVIH Centre Poitou-Charentes en échec thérapeutique sous traitement antirétroviral depuis plus de 6 mois. L'objectif secondaire était de caractériser les paramètres virologiques de ces patients en échec sous traitement, en particulier les génotypes afin de connaitre les profils de résistances en 2014.

PREMIERE PARTIE : LE VIH

1 GENERALITES SUR LE VIH

1.1 Historique

La maladie connue aujourd'hui sous le nom de Syndrome d'Immunodéficience Humaine Acquise (SIDA) a été rapportée par le Center for Disease Control and Prevention (CDC) dans la presse médicale pour la première fois aux États-Unis en 1981.[3] Cette publication décrivait l'état de cinq jeunes hommes homosexuels souffrant d'une pneumonie à *Pneumocystiscarinii* dans un contexte d'immunodéficience sévère. La maladie a d'abord été observée chez les hommes homosexuels et les utilisateurs de drogues injectables. Entre 1981 et 1983 il est apparu qu'une immunodéficience similaire touchait d'autres groupes d'individus dont les Haïtiens immigrés aux Etats Unis, les hémophiles, les transfusés, les prisonniers et les Africains de même que les partenaires sexuels et/ou les enfants des personnes constituant ces groupes à risque. Les premiers cas de transmission verticale ont été documentés en 1982.

Ce nouveau syndrome d'immunodéficience était décrit comme un état de dysfonction immunitaire profonde. Il était caractérisé par une lymphadénopathie accompagnée d'une variété de cancers inhabituels (le lymphome malin non hodgkinien et le syndrome de Kaposi) et d'infections opportunistes causées par divers pathogènes : le *Pneumocystis carinii*, le *cytomégalovirus*, des infections mycobactériennes notamment *Mycobacterium tuberculosis*, des infections fongiques invasives (*Candida albicans*, *cryptococcus neoformans*), et des protozoaires tels que *Toxoplasma gondii* , *Cryptosporidium* , *Microsporidium* , et *Isospora* . Les patients souffraient tous d'une déplétion marquée des lymphocytes T CD4+ dans le sang périphérique. En 1982, le terme SIDA a été attribué à cette nouvelle pathologie.

C'est en 1983 à l'Institut Pasteur à Paris sous la direction du Pr Luc Montagnier que le Lymphadenopathy-Associated virus (LAV) a été isolé dans des ganglions d'un patient présentant une lymphadénopathie généralisée d'origine inconnue. Il s'agissait d'un nouveau rétrovirus qui, en culture, était hautement pathogène pour les cellules du sang périphérique et qui s'attaquait particulièrement aux lymphocytes T CD4+. L'équipe du Pr Gallo a par la suite isolé un rétrovirus chez des patients atteints du SIDA, qu'elle a appelé HTLV-III, et a fait la première démonstration sérologique associant l'exposition à ce virus et à des individus immunodéprimés provenant des groupes à risque. L'agent étiologique du SIDA a été finalement nommé le Virus d'Immunodéficience Humaine (VIH).

1.2 **Epidémiologie**

A l'échelle mondiale, 35,3 millions de personnes [32.2 – 38.8 millions] vivaient avec le VIH à la fin de l'année 2012.[4] Selon les estimations 0,8 % des adultes âgés entre 15 et 49 ans dans le monde entier vivent avec le VIH bien que les circonstances de l'épidémie varient d'un pays à l'autre. L'Afrique subsaharienne reste l'une des régions les plus gravement touchées avec près d'1 adulte sur 20 (4,9 %) vivant avec le VIH, ce qui représente 69 % des personnes vivant avec le VIH dans le monde.[4] La prévalence régionale de l'infection à VIH est près de 25 fois plus élevée en Afrique subsaharienne qu'en Asie où environ 5 millions de personnes vivent avec le virus. Après l'Afrique subsaharienne, les régions les plus fortement touchées sont les Caraïbes, l'Europe de l'Est et l'Asie centrale, où 1 % des adultes vivaient avec le VIH en 2011.[4] (Figure n°1).

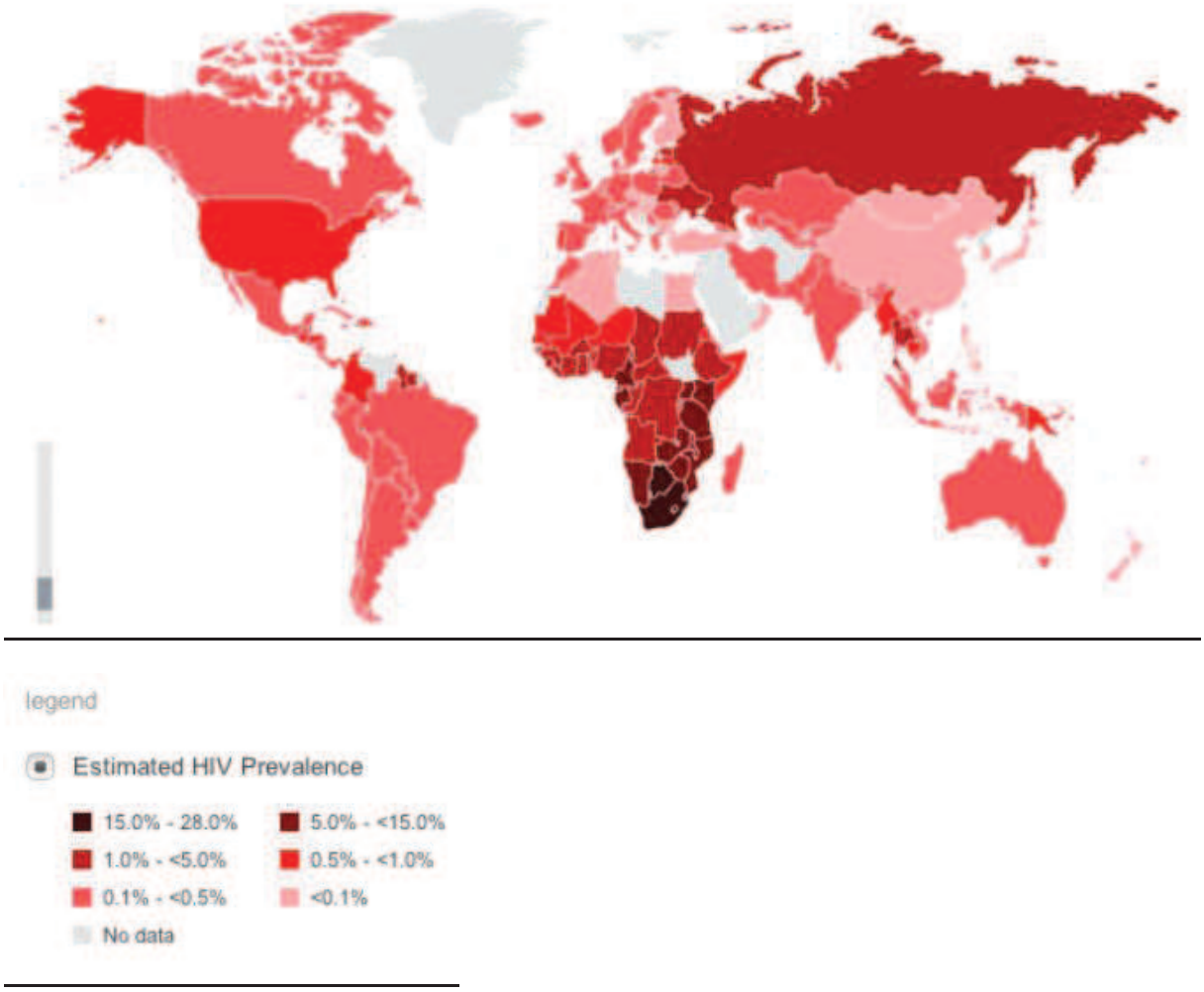

Figure n°1 : Prévalence mondiale du VIH en 2012 ONUSIDA

Au niveau mondial, le nombre de nouvelles infections continue de diminuer : 2,3 millions [IC 95 % 1,9-2,7] de nouvelles infections à VIH ont été signalées en 2013, soit un recul de 33 % par rapport aux 3,4 millions [IC 95 % 3,1-3,7] de 2001.[5]

En France le SIDA est une maladie à déclaration obligatoire depuis 1983. Mais c'est seulement depuis 2003 que l'infection par le virus du VIH est à déclaration obligatoire. Il existe en France 150 000 personnes vivant avec le VIH, parmi lesquelles 30 à 50 000 ne sont pas diagnostiquées. Parmi les 110 000 personnes vivant avec le VIH et connues, près de 10000 ne sont pas prises en charge et 90 % sont sous traitements. Parmi ces personnes sous traitement antirétroviral, 90 % ont une charge virale indétectable.[1-6-7]

Le nombre de personnes ayant découvert leur séropositivité VIH en 2011 était estimée à 6 100 [IC95 % 5 716-6 460] à partir des 4 849 déclarations reçues à l'InVS en 2011 pour des diagnostics de la même année. Le nombre de découvertes de séropositivité, après avoir diminué significativement entre 2004 et 2007 ($p<0.001$), se stabilise depuis.[6] La majorité de ces découvertes est effectuée à l'hôpital, mais la part des diagnostics effectués par des médecins de ville a augmenté de 24 % en 2003 à 32 % en 2011.[7]

Parmi les 6100 nouvelles infections VIH diagnostiquées en 2011, 48 % étaient des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes soit 3320 [IC95 % 2830-3810]. La population hétérosexuelle nouvellement diagnostiquée était au nombre de 3550 [IC95 % 3040-4050]. Alors que seulement 1 % des nouvelles infections l'étaient par consommation de drogue intraveineuse soit 70 [IC95 % 0-70].[8-9]

L'âge médian des patients vivant avec le VIH a significativement augmenté entre 2003 et 2011, passant de de 41 à 48 ans. Ainsi, en 2011, les moins de 40 ans représentaient moins du quart des personnes vivant avec le VIH (contre 40,8 % en 2003), tandis que la proportion des plus de 50 ans avait doublé, passant de 19,8 % en 2003 à 41,2 % en 2011. Ainsi 13,3 % avaient 60 ans ou plus, dont plus de la moitié ont entre 60 et 65 ans.[10]

1.3 **Caractéristiques virologiques**

Le VIH fait partie de la famille des Retroviridæ. C'est donc un virus à ARN qui va, grâce à l'enzyme qu'il transporte, la transcriptase inverse, pouvoir rétrotranscrire son génome en ADN viral. Le VIH fait partie de la sous famille des Lentivirus. Il présente une forte hyper variabilité génomique de telle sorte que de nombreuses souches différentes existent. Selon leurs ressemblances génétiques, les souches du VIH sont classifiées en types, groupes et sous-types. Il existe ainsi deux types majeurs du VIH : le VIH de type 1 (VIH-1) et de type 2 (VIH-2) qui ont 50 % d'homologie génomique. (Figure n°2)

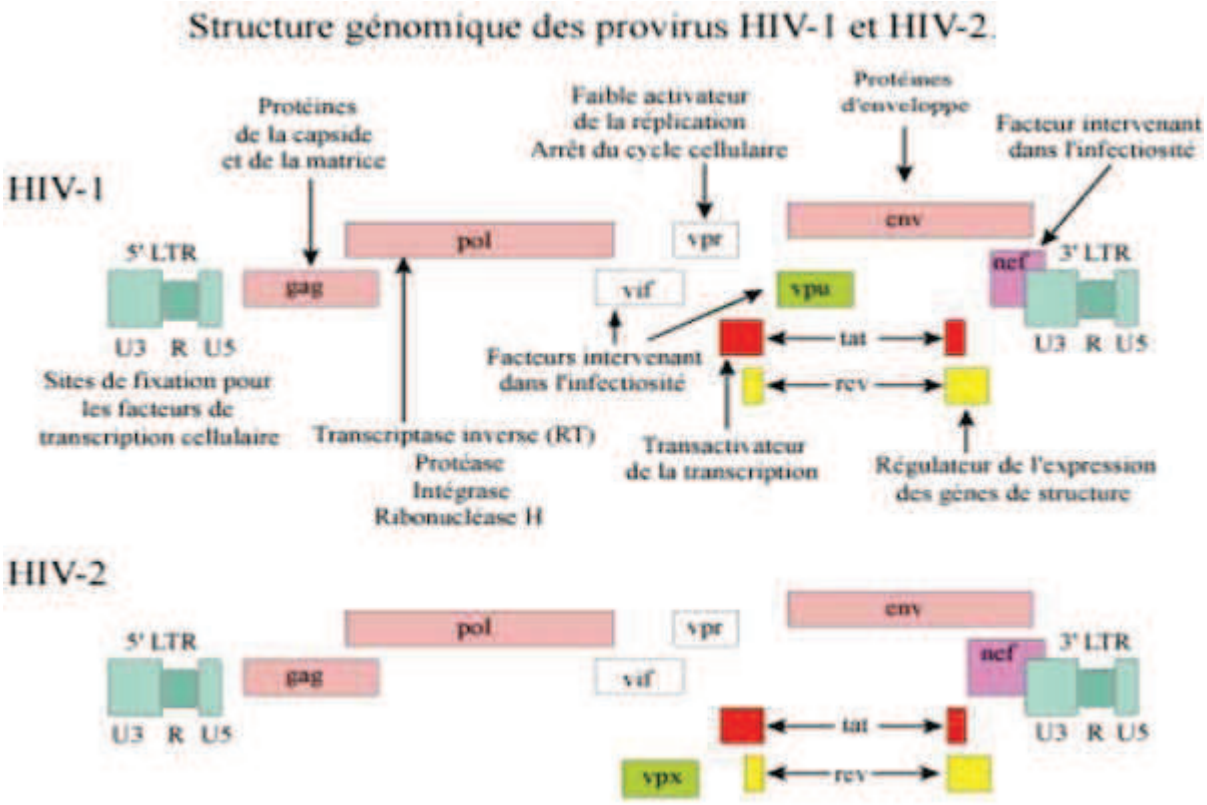

Figure n°2 : Structure génomique des provirus VIH 1 et 2

Le VIH-2 est principalement concentré dans les pays d'Afrique de l'Ouest. Contrairement au VIH-1 qui est maintenant retrouvé à l'échelle mondiale, la prévalence du VIH-2 s'est soit stabilisée ou a diminué dans la population humaine. Ce phénomène est probablement relié au fait que le VIH-2 possède une valeur d'adaptation inférieure au VIH-1. Trois groupes de VIH de type 1 sont décrits dans le monde : M (Major), O (Outlier), et N (i.e. ni le groupe M, ni le groupe O). Le groupe M est de loin le plus répandu puisqu'il constitue plus de 90% des cas de VIH/SIDA à l'échelle mondiale. On retrouve le groupe O dans les régions de l'Afrique centrale et le groupe N au Cameroun.

À l'intérieur du groupe M, neuf sous-types majeurs ont été définis : A-D, F-H, J et K. L'infection simultanée d'un individu par deux sous-types différents du VIH-1 est possible et peut mener à des évènements de recombinaison virale et engendrer ce qu'on nomme des formes recombinées en circulation (en anglais, Circulating Recombinant Forms ou CRFs); il existerait 15 CRFs. Les sous-types

du VIH-1 sont distribués de façon inégale sur le globe. Le groupe C est le virus le plus répandu à l'échelle mondiale et il est la cause de la moitié des infections à VIH-1. On le retrouve dans le sud et l'est de l'Afrique, en Inde, en Chine, au Népal et au Brésil. Le sous-type B est le plus répandu en Europe, en Amérique, au Japon et en Australie.

2 TRAITEMENTS DE L'INFECTION PAR LE VIH

2.1 Objectifs du traitement antirétroviral

A titre individuel, l'objectif principal du traitement antirétroviral est de maintenir ou de restaurer un taux de CD4 > 500/mm^3 afin d'empêcher la progression vers le SIDA et le décès. Afin d'atteindre cet objectif le traitement antirétroviral doit rendre la charge virale plasmatique indétectable c'est à dire inférieur à 50 copies /ml.

D'autres objectifs secondaires de ce traitement doivent être recherchés simultanément :

- la meilleure tolérance possible, clinique et biologique à court, moyen, et long terme,
- l'amélioration ou la préservation de la qualité de vie

A l'échelon collectif l'objectif est la diminution du risque de transmission du VIH.

2.2 Initiation et recommandations du premier traitement antirétroviral

Depuis la fin de l'année 2013 et la parution du dernier rapport d'experts sur la prise en charge des patients vivants avec le VIH, le « rapport Morlat », toute personne vivant avec le VIH et quel que soit le nombre de CD4, même s'ils sont > 500/mm^3, doit se voir proposer un traitement antirétroviral efficace .[11]En effet plusieurs études de cohortes ont montré un bénéfice en termes de

mortalité et en termes de progression vers le stade SIDA lors de l'initiation d'un traitement antirétroviral à un nombre de CD4 compris entre 350 /mm^3 et 500 /mm^3 par rapport à un nombre de CD4 < 500/ mm^3.[12-13-14-15-16]

En effet, l'initiation précoce d'un traitement antirétroviral a montré une réduction de l'inflammation systémique chronique, ce qui sur le plan cardiovasculaire, métabolique, osseux et neurologique, est associé de façon indépendante à la mortalité.[17]

Un essai randomisé, le protocole START, qui est conduit de manière internationale, cherche actuellement à montrer le bénéfice de l'instauration précoce d'un traitement antirétroviral en terme de mortalité.[18]

D'autre part, l'instauration précoce d'un traitement antirétroviral permet la diminution du risque de transmission du VIH. Ceci a pu être démontré dans une étude de cohorte portant sur des couples sérodifférents en Afrique, où les auteurs ont calculé que l'efficacité protectrice du traitement antirétroviral du partenaire infecté vis-à-vis du partenaire non infecté était de 92 %, intervalle de confiance [IC95 % 43 -99,8].[19]

Malheureusement il existe encore des inconvénients à l'instauration d'un traitement de manière précoce. Le premier d'entre eux est l'obligation d'une observance de plus de 90 %. Il va falloir « convaincre » de manière certaine des patients asymptomatiques et qui, par conséquent, ne se sentent pas « malade » du bénéfice du traitement antirétroviral. Un défaut d'observance risquerait de permettre une réplication virale sous traitement antirétroviral et donc favoriserait la survenue de résistance. Un autre inconvénient est la survenue d'effets secondaires et de toxicité relatifs à l'exposition prolongée à un traitement antirétroviral.

Actuellement en 2014 il existe vingt-neuf molécules parmi six classes médicamenteuses :

- Inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la reverse transcriptase
- Inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase
- Inhibiteurs de protéases
- Inhibiteurs de la fusion
- Inhibiteurs de l'intégrase
- Antagonistes du CCR5

En 2014, une trithérapie de première ligne reste une association de 2 INTI avec un 3ème agent. Le choix du premier traitement doit faire participer le patient, l'objectif étant d'atteindre un niveau maximal d'observance.

Le choix du premier traitement fait intervenir :

- 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 du patient, en particulier cardiovasculaire, rénale, hépatique, les conduites addictives et les troubles psychiatriques, l'existence d'une tuberculose,
- les résultats du test de résistance génotypique pré thérapeutique
- les conséquences d'un échec sur les options thérapeutiques ultérieures,
- les résultats de la recherche de l'allèle HLA-B*5701,
- le coût du traitement.

Il faut par ailleurs avoir conscience que :

- la réponse thérapeutique au premier traitement ARV conditionne l'évolution thérapeutique ultérieure,
- aucun traitement ne peut être optimal pour tous les patients.[11]

Les associations proposées sont récapitulées dans le tableau I et II ci-dessous.

Tableau I : option recommandée dans le rapport d'experts français pour l'initiation d'un premier traitement antirétroviral

2 INTI	INNTI		Commentaires
ténofovirDF / emtricitabine 1 cp/j	efavirenz 600 mg x 1	AI	Disponible en un comprimé/j
			Surveillance rénale. Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min
			Efavirenz à ne pas prescrire à des femmes enceintes ou susceptibles de le devenir
ténofovirDF / emtricitabine 1 cp/j	rilpivirine 25 mg x 1	AI	Disponible en un comprimé/j
			Surveillance rénale. Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min
			Uniquement si CV < 5 log copies/mL
			Précaution si CD4< 200/mm³
			Prise au cours d'un repas
abacavir / lamivudine 1 cp/j	efavirenz 600 mg x 1	AI	Efavirenz à ne pas prescrire à des femmes enceintes ou susceptibles de le devenir
			Uniquement si CV < 5 log copies/mL
			Uniquement si HLA-B*5701 négatif
2 INTI	**IP/r**		
ténofovirDF / emtricitabine 1 cp/j	atazanavir/r 300/100 mg x 1	AI	Surveillance rénale rapprochée. Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min.
ténofovirDF / emtricitabine 1 cp/j	darunavir/r 800/100 mg x 1	AI	Surveillance rénale rapprochée. Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min.
abacavir / lamivudine 1 cp/j	atazanavir/r 300/100 mg x 1	AI	Uniquement si CV < 5 log copies/mL
			Uniquement si HLA-B*5701 négatif

Tableau II : Autres options recommandées pour l'initiation d'un premier traitement antirétroviral

2 INTI	INNTI		Commentaires
abacavir/ lamivudine 1 cp/j	rilpivirine 25 mg x 1	BIII	Uniquement si CV < 5 log copies/mL Uniquement si HLA-B*5701 négatif Précaution si CD4< 200/mm³ Prise au cours d'un repas
ténofovirDF/ emtricitabine 1 cp/j	névirapine 400 mg/j	BI	Surveillance rénale. Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min Si CD4 < 250/mm³ pour les femmes et < 400/mm³ pour les hommes
2 INTI	**IP/r**		
ténofovirDF/ emtricitabine 1 cp/j	lopinavir/r 400/100 mg x 2	BI	Surveillance rénale rapprochée. Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min Précaution si risque cardiovasculaire élevé
abacavir/ lamivudine 1 cp/j	lopinavir/r 400/100 mg x 2	BI	Précaution si risque cardiovasculaire élevé
abacavir/ lamivudine 1 cp/j	darunavir/r 800/100 mg x 1	BIII	
2 INTI	**INI**		
ténofovirDF/emtricitabine 1 cp/j	raltégravir 400 mg x 2	BI	Surveillance rénale. Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min Raltégravir rarement source d'interactions médicamenteuses 2 prises quotidiennes Coût élevé du raltégravir
abacavir/lamivudine 1 cp/j	raltégravir 400 mg x 2	BI	Raltégravir rarement source d'interactions médicamenteuses Deux prises quotidiennes Coût élevé du raltégravir

Les associations ténofovirDF/emtricitabine ou abacavir/lamivudine doivent être utilisées de manière préférentielle dans une première trithérapie. L'association ténofovirDF/emtricitabine doit être préférée si la CV est ≥ 5 log copies/mL. Lorsque la CV est < 5 log copies/mL, le choix entre abacavir/lamivudine et ténofovirDF/ emtricitabine peut être fait au cas par cas en tenant compte d'éléments comme une co infection par le VHB et la fonction rénale. L'association ténofovirDF/emtricitabine doit être utilisée avec précautions en cas de clairance de la créatinine < 80 ml/min ou de risque de survenue d'insuffisance rénale, notamment en cas d'association avec un autre médicament néphrotoxique ; elle doit être évitée, sauf cas particulier, si

la clairance de la créatinine est < 60 ml/min et elle est contre- indiquée si la clairance de la créatinine est <30 ml/min. L'association abacavir/lamivudine ne doit être utilisée que chez des personnes non porteuses de l'allèle HLA B*5701.[11]

2.3 **Evaluation de l'efficacité du traitement antirétroviral**

Le premier traitement antirétroviral doit permettre de rendre la CV indétectable (< 50 copies ARN VIH /mL) en 6 mois. Au cours des premiers mois de traitement, il est recommandé d'effectuer une mesure de la charge virale :

- à 1 mois de l'initiation du traitement antirétroviral, date à laquelle la CV doit avoir baissé d'au moins 2 log copies/ml,
- à 3 mois de l'instauration du traitement antirétroviral, date à laquelle la CV doit être < 400 copies/ml,
- et enfin à 6 mois de l'instauration du traitement antirétroviral, date à laquelle la CV doit être < 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 antirétroviraux.[11]

2.4 **Echec Virologique**

2.4.1 Définition de l'échec virologique

Le premier objectif du traitement antirétroviral est d'obtenir une charge virale < 50 copies/ml. Par conséquent l'échec virologique se définit par une charge virale supérieure à 200 copies/ml sur un prélèvement ou par deux charges virales supérieures à 50 copies /ml respectivement à 6 et 12 mois de l'instauration du traitement antirétroviral. Cependant il est primordial de tenir compte de la charge virale à l'instauration du traitement antirétroviral, en effet

la décroissance de la charge virale est d'autant plus longue que cette dernière était haute à l'instauration du traitement.[11]

2.4.2 Cause des échecs thérapeutiques

Il existe trois causes principales d'échecs thérapeutiques : l'inobservance du traitement antirétroviral, l'échec virologique et l'échec pharmacologique.

Il va de soi que si le patient n'est pas observant de son traitement la charge virale du VIH restera détectable. La difficulté dans cette situation est d'identifier et de corriger les facteurs qui influencent cette non-observance, telle que des difficultés psychologiques, la survenue d'effets indésirables, les addictions éventuelles associées... .

L'échec virologique est la survenue de résistance du virus aux antirétroviraux. Cette dernière peut exister d'emblée, avant l'introduction de tout traitement, mais elle peut également être secondaire à une mauvaise observance thérapeutique. En effet un virus qui se réplique sous traitement antirétroviral est à risque de développer des résistances aux traitements.

L'échec pharmacologique quant à lui peut être secondaire à des interactions médicamenteuses, à des sous dosages des traitements antirétroviraux (il est indiqué de réaliser un dosage des antirétroviraux en cas d'échec). Il est nécessaire en cas d'échec pharmacologique de s'assurer du bon respect de l'horaire des prises médicamenteuses, notamment par rapport aux repas.

2.4.3 Conduite à tenir en cas d'échec virologique

Il est recommandé de faire un bilan à la fois clinique et biologique en cas de constatation d'un échec. Tout d'abord il est nécessaire d'évaluer l'état clinique du patient et de rechercher des effets secondaires du traitement, des troubles neuro cognitifs, des troubles psychologiques, pouvant conduire à une moins bonne observance.

Sur le plan biologique il est nécessaire de faire dans un premier temps un contrôle de la charge virale afin de s'assurer qu'il s'agit bien d'une situation d'échec et écarter l'hypothèse d'un Blip. Un Blip est défini par une virémie transitoire et de faible amplitude sur un seul prélèvement, et non confirmé sur le contrôle de la charge virale réalisée le mois suivant. L'explication de ces blips repose sur la sensibilité des méthodes de détection, sur un défaut d'observance ponctuel ou encore sur un épisode infectieux intercurrent.

Dans un deuxième temps il convient de réaliser un génotype de résistance sur ARN VIH plasmatique comportant l'analyse des gènes de la transcriptase inverse et de la protéase, et selon les cas l'analyse des gènes de l'intégrase ou de l'enveloppe dans la région gp41 en cas d'exposition antérieure respectivement aux INI ou aux IF. Il est impératif de corréler le résultat de ce génotype réalisé au moment de l'échec, aux résultats des génotypes antérieurs. Un test de tropisme peut être également réalisé pour rechercher un virus CXCR4 qui contre indiquerait la mise en route d'un traitement par inhibiteur du CCR5.

2.4.3.1 En cas de charge virale faible inférieure à 200 copies/ml

Il est souvent impossible de réaliser des génotypes de résistance par défaut d'amplification (55 % d'échec d'amplification quand la CV est comprise entre 51 et 500 copies/ml).[2] Il est ainsi recommandé de corriger dans un premier temps les causes identifiées au cours du bilan réalisé, comme l'observance, les interactions médicamenteuses, l'adaptation des posologies d'antirétroviraux.

Le dosage des antirétroviraux est tout d'abord indiqué à J15 et M1 de l'instauration du traitement antirétroviral. Ces dosages ont pour but de contrôler les interactions médicamenteuses éventuelles, d'effectuer une surveillance et un « monitorage » précis en cas de co infection au VHB ou au VHC et d'insuffisance hépatique, mais aussi en cas de possible problème

d'absorption et de métabolisation des médicaments (insuffisance rénale, faible index de masse corporelle, chez les enfants et les femmes enceintes).

Un dosage d'antirétroviraux est souhaitable également en cas de survenue d'effets indésirables et devant une toxicité dose dépendante par exemple : troubles neuropsychiques et efavirenz, cytolyse hépatique et inhibiteurs de protéases (IP), tubulopathie et ténofovirDF. Par contre le risque de survenue de toxicité n'est pas connu en cas de concentration d'antirétroviraux élevée.

Lors de la constatation d'un échec virologique il est également recommandé d'effectuer un dosage des antirétroviraux. Le dosage des Inhibiteurs non nucléosidiques et des inhibiteurs de protéases se fait dans le plasma, par chromatographie ou par chromatographie couplée à la spectrométrie. La mesure de la concentration résiduelle (C min) se fait idéalement avant la prochaine prise du traitement antirétroviral (si celle-ci a lieu à un autre moment, la concentration résiduelle sera extrapolée avec la demi-vie moyenne de l'antirétroviral à partir de l'heure du prélèvement et de l'heure de la dernière prise). Un prélèvement au pic de concentration (par extension appelé C max) peut également être réalisé en cas de suspicion de malabsorption ou de mauvaise observance thérapeutique.

Si la cause de l'échec est un défaut d'observance, il convient plutôt d'essayer de simplifier le traitement que d'en changer, en diminuant le nombre de comprimés ou de prises. Toutefois si la charge virale est proche de 200 copies /ml et que le patient bénéficie d'un traitement par Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI) ou par Inhibiteurs d'Intégrases (INI), du fait de la faible barrière génétique de ces familles antirétrovirales, il est recommandé de changer ce traitement par un inhibiteur de protéases.[11]

2.4.3.2 En cas d'échec avec une charge virale supérieure à 200 copies/ml

Il est de la même façon nécessaire de corriger les causes identifiées au cours du bilan initial. La réplication virale sous traitement antirétroviral non optimal entraine la survenue de résistance. C'est pourquoi il est urgent de corriger cette situation d'échec lorsqu'elle est constatée. Avec les ARV actuellement disponibles, l'objectif de contrôler la réplication virale (CV < 50 copies/ml) peut être atteint dans la majorité des cas, y compris chez les personnes avec un long « historique » et la présence de mutations de résistance à plus d'une classe. Il convient ainsi de privilégier, chaque fois que possible, les associations évaluées dans des essais thérapeutiques. Un traitement antirétroviral actif est donc recommandé dans les plus brefs délais dans ces situations. Les traitements antirétroviraux considérés comme actifs sont une classe non encore utilisée chez le patient en échec ou un antirétroviral appartenant à une classe déjà utilisée mais dont le génotype de résistance (et les génotypes antérieurs) laisse penser que cet antirétroviral est actif.

Le nouveau traitement comportera un inhibiteur de protéase/r associé à deux autres antirétroviraux parmi :

- Etravirine
- Raltégravir
- Dolutégravir pour les patients ayant une mutation de résistance au raltégravir.[20]
- Maraviroc
- Enfuvirtide
- un ou plusieurs INT

2.4.3.3 En cas de charge virale inférieure à 4log copies /ml

Un changement partiel peut suffire, comportant 2 molécules actives sur le génotype de résistance associées à un inhibiteur de protéase/r.[21-22]

Dans le cas où aucunes molécules ne seraient actives il est recommandé de ne pas faire de modification de traitement dans l'attente de bénéficier d'une multi thérapie active. Une autre possibilité est d'augmenter la posologie de l'inhibiteur de protéase/r en surveillant les dosages plasmatiques. Dans ces cas de multi échec les décisions de modification de traitement doivent être prises par une équipe multidisciplinaire comportant un infectiologue, un virologue et un pharmacologiste.

Apres toute modification de traitement en cas d'échec un contrôle de la charge virale et du taux de CD4 doit être réalisé au bout d'un mois.

DEUXIEME PARTIE : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS VIVANT AVEC LE VIH

1-OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif principal de cette étude est de caractériser les patients de la file active du COREVIH (COmités de coordination REgionale de lutte contre le VIH) Centre Poitou-Charentes en échec thérapeutique sous traitement antirétroviral depuis plus de 6 mois. L'objectif secondaire est de caractériser les paramètres virologiques de ces patients en échec sous traitement.

2-MATERIEL ET METHODE

2.1- Protocole d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle multicentrique, cas/témoin au sein de 4 services de prise en charge des patients vivants avec le VIH du COREVIH Centre Poitou-Charentes. Les COREVIH, mis en place en 2007, sont des organisations territoriales de référence pour les acteurs de la prise en charge médicale, psychologique et sociale des patients VIH. Le COREVIH Centre Poitou-Charentes couvre deux régions administratives et comprend dix départements (Cher, Eure et Loir, Indre, Indre et Loire, Loir et Cher, Loiret, Charentes, Charente-Maritime, Deux-Sèvres, Vienne).

2.1.1- Critères d'inclusion

Pour être inclus, les patients devaient être :

- infectés par le VIH1
- suivis dans les Centres Hospitaliers de Orléans, Poitiers, Tours ou La Rochelle
- âgés de plus de 15 ans
- sous le même traitement antirétroviral depuis au moins 6 mois.

2.1.2- Critères de non-inclusion

Les patients ne pouvaient pas être inclus si :

- ils étaient âgés de moins de 15 ans
- ils avaient eu une modification de leur traitement datant de moins de 6 mois
- ils n'avaient pas donné leur accord oral pour participer à l'étude (une note d'information sur les objectifs de l'étude et son déroulement a été remise à chaque patient inclus).

2.1.3- Définition des cas

Les patients étaient définis comme « cas » (échec thérapeutique) s'ils étaient en échec virologique défini soit par :

- deux charges virales consécutives à au moins 15 jours d'intervalle supérieures à 50 copies/ml
- une seule charge virale supérieure à 200 copies/ml

2.1.4- Définition des témoins

Les patients témoins (succès virologique) étaient définis par une charge virale inférieure à 50 copies/ml depuis au moins 12 mois, consultant dans le même centre et idéalement le même jour, ou à défaut la même semaine que le cas.

2.2-Recueil des données

Pour chaque patient, les variables suivantes étaient étudiées :

- variables épidémiologiques : âge, sexe, pays de naissance, situation matrimoniale, statut virologique du conjoint, enfants à charge. Afin d'évaluer la précarité des patients, le score de précarité EPICES a été utilisé (figure n° 3).[23] Les patients étaient classés précaires si le score était supérieur ou égal à 40,2.

- Caractéristiques sociales : activité professionnelle, statut social (carte nationale d'identité, carte à 1 an, carte à 10 ans), couverture sociale (bénéficiaire d'une mutuelle complémentaire, AAH [Allocation Adulte Handicapé], CMU [Couverture Maladie Universelle], AME [Aide Médicale d'Etat], conditions de logement.
- Antécédents : addiction (tabac, alcool, cannabis, toxicomanie intra veineuse), antécédents médicaux et chirurgicaux, antécédents d'infections opportunistes, coinfection par le VHB, le VHC, la syphilis.
- Caractéristiques virologiques : date de séropositivité VIH connue, mode de contamination, zénith de la CV, nadir de CD4, groupe et sous type viral, génotropisme, stade, génotype avant traitement et résistance virologique au moment du diagnostic.
- Histoire thérapeutique : date du premier traitement antirétroviral, raisons et dates de changements de traitement antirétroviral, l'observance thérapeutique, le nombre de prise par jour du traitement antirétroviral, le nombre de comprimé d'antirétroviraux par jour et existence d'effets secondaires.
- Analyse immunovirologique à l'inclusion : charge virale (en copies/ml), taux de CD4 (/mm^3), génotype de résistance et dosage du traitement antirétroviral en cas d'échec. (figure n° 4)

L'observance était évaluée par un questionnaire standardisé validé (figure n° 5), et par l'estimation du clinicien selon trois modalités : prise d'au moins 95 % des doses prescrites, prise entre 70 à 90 % des doses, prise de moins de 70 % des doses.

Pour chaque patient « cas », nous avons essayé de déterminer la cause de l'échec thérapeutique. Les patients étaient classés en échec :

- Par inobservance : si le génotype de résistance ne montrait pas de mutation conférant une résistance au traitement actuel du patient et que le dosage de l'antirétroviral (IP ou INNTI) était indosable.

- Par échec virologique : si le génotype de résistance montrait un set de mutation conférant une résistance à au moins deux molécules du traitement antirétroviral.
- Par échec pharmacologique : pour les patients présentant une charge virale inférieure à 200 copies/ml et/ou un génotype de résistance ne conférant pas de mutation au traitement actuel du patient et un dosage pharmacologique d'antirétroviral (IP ou INNTI) sous ou normodosé.

L'analyse et l'interprétation des génotypes de résistances a été faite suivant la version n°23 de l'ANRS-AC11.[24]

2.3- Etude statistique

Pour chaque cas il a été apparié trois témoins consultant dans le même centre et idéalement le même jour, ou à défaut la même semaine.

La saisie des données a été faite sur un fichier informatique EXCEL qui constituait la base de données.

L'analyse des données a été faite par le logiciel Epi Info 7. Pour l'analyse des données qualitatives les tests de Chi² et de Fisher ont été utilisés, tandis que pour l'analyse des données quantitatives le test de Student a été utilisé.

Le seuil de significativité retenu était de 5 % ($p < 0.05$).

3- RESULTATS

Durant la période d'étude 1833 patients ont été vus en consultation (430 au CHU Poitiers, 558 au CHU Tours, 508 au CHR d'Orléans, 337 au CHR de La Rochelle).
Soixante-quinze patients étaient en échec selon les critères définis soit 4,1%, Soixante patients (20 cas au CHU de Poitiers, 16 cas au CHU de Tours, 14 cas au CHR d'Orléans et 10 cas au CHR de La Rochelle) ont été inclus.
Quinze patients ont été exclus : 11 pour refus, 1 pour cause de barrière de la langue, 3 patients suite à un refus du médecin pour un contexte social et psychologique difficile.

3.1-Caracteristiques des patients en échec (cas) (Tableau III)

3.1.1-Caractéristiques épidémiologiques

La population des patients en échec était composée majoritairement d'hommes, 41 hommes (68.3 %) pour 19 femmes (31.7 %). La moyenne d'âge des patients était de 46.3 ans [17-75].
Leur pays de naissance était en majorité la France (n = 41 soit 68.3 %), et l'Afrique (n = 18 soit 30 %).

Trente-et-un patients vivaient seuls (51.7 %) tandis que 26 étaient en couple (43.3 %), les données étaient manquantes pour 3 patients. Parmi les patients vivant en couple 10 avaient un conjoint séropositif pour le VIH, soit 16 %.

Vingt-neuf patients avaient des enfants (48.3 %), dont 20 étaient à charge (33.3 %).

3.1.2- Situation sociale

Dix-huit patients (30 %) exerçaient une activité professionnelle et 17 étaient en invalidité (28.3 %). Une grande majorité avait une couverture sociale par la

CPAM [Caisse Primaire d'Assurance Maladie] (n = 47 soit 78 %), douze bénéficiaient de la CMU [Couverture Maladie Universelle] (20 %), et un seul cas de l'AME [Aide Médicale de l'Etat] (1.6 %).
Les patients en échec possédant une mutuelle complémentaire étaient au nombre de 42 soit 70 %, quarante-six possédaient une carte nationale d'identité (76.7 %).
Un tiers bénéficiait de l'AAH [Allocation aux Adultes Handicapés] (n = 18 soit 30 %).

3.1.3- Conditions de logement

La majorité des patients en échec possédait un logement personnel (n = 53, 88.3 %). Six étaient accueillis dans leur famille soit 10 %. Un seul était hébergé en logement d'urgence (1.7 %).
Environ deux tiers des patients vivaient en milieu urbain (n = 39).
La distance entre leur logement et le lieu de consultation était en moyenne de 33.5 kms [5-60].

3.1.4- Précarité

La moyenne du score EPICES des patients en échec était de 42.3 [IC95 % 19.2-65.3] (figure n° 3).
Un peu plus de la moitié des patients en échec ont été classés en situation de précarité (n = 31, 52.5 %).

3.1.5- Antécédents et comorbidités

Concernant les addictions, la principale retrouvée était l'intoxication tabagique pour 25 patients (41 %), suivie de l'exogénose pour 12 patients (20 %), 4 (6.67 %) fumaient régulièrement du cannabis, et seulement 1 consommait de la drogue en intraveineux.

Une grande majorité des patients avait des antécédents médicaux (n = 52, 86.7 %) et 21 patients (35 %) avaient des antécédents chirurgicaux.

Sept patients avaient un antécédent de syphilis, et tous avaient été traités.
Cinq patients (8.3 %) avaient une hépatite B chronique, et 5 autres (8.3%) une sérologie hépatite C positive.

Seize patients (26.7%) avaient des antécédents d'infections opportunistes.
La majorité des patients était classé au stade A du VIH (n = 35 ; 58.3 %), 16 au stade C (26.7 %) et 9 au stade B (15 %).

3.1.6- Mode de contamination

La majorité des contaminations s'est faite par voie sexuelle, en premier lieu hétérosexuelle (n = 29 ; 48.3 %) suivie de la contamination homosexuelle (n = 16 ; 26.7%), et bisexuelle (n = 2 ; 3.3 %). Vient ensuite le mode contamination par toxicomanie intraveineuse avec 4 patients recensés (6.7 %).
Trois patients ont été contaminés par voie materno-foetale (5 %). Un seul patient a été contaminé par transfusion (1.7 %).

3.1.7- Durée d'évolution du VIH

La durée d'évolution de l'infection par le VIH entre le diagnostic et l'inclusion des patients en échec était en moyenne de 174.4 mois [7,5-341,6].

3.1.8- Analyse immunovirologique

Le nadir de CD4 moyen des patients en échec thérapeutique était de 181.3/mm^3 [3-570].
Le jour de l'inclusion la moyenne du taux de CD4 était de 436/mm^3 [25-1207].
La moyenne des zéniths de charge virale des patients était de 714 741 copies/ml [800-18 414 123].
Le jour de l'échec, la charge virale moyenne des patients était de 36 880

copies/ml [52-950 000].

Dix-sept (28 %) des patients en échec avaient une charge virale comprise entre 50 et 200 copies/ml, 15 (25 %) entre 201 et 1000 copies/ml, 13 (21 %) entre 1001 et 10 000 copies/ml, 12 (20 %) entre 10 001 et 100 000 copies/ml et 3 (5 %) supérieures à 100 000 copies/ml (figure n° 6).

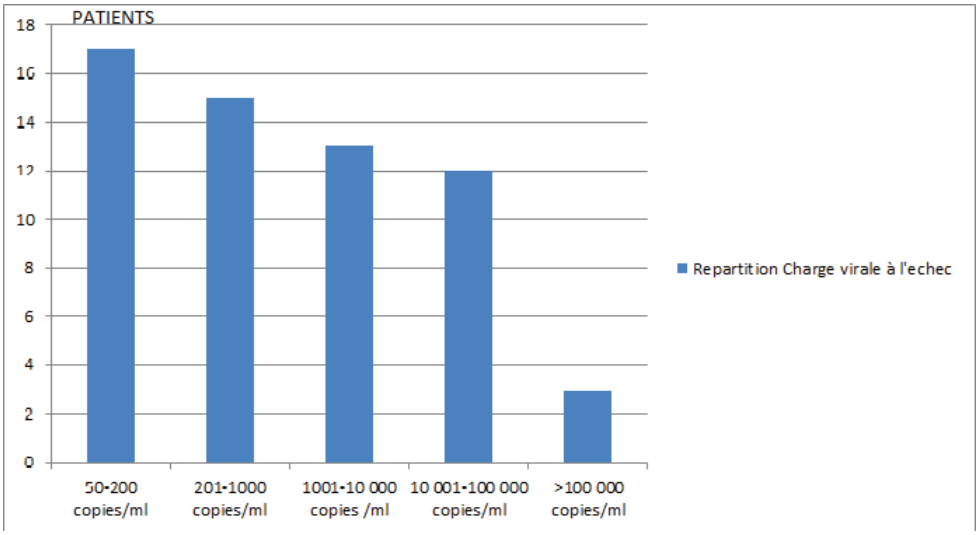

Figure n°6 : Répartition de la charge virale des patients en échec à J0

3.2- Caractéristiques virologiques des patients en échec

3.2.1- Sous type viral

Le sous type viral prédominant des patients en échec était le sous type B (n = 36, 62.1 %), suivi du sous type A (n = 4, 6.9 %), du sous type CRF 01AE (n = 11, 19.0 %). Un seul patient avait un sous type CRF 02 AG (1.7 %), et 3 (5.2 %) un sous type G.

3.2.2- Tropisme viral

Le tropisme viral a été déterminé chez 25 des 60 patients en échec. Le tropisme était CCR5 pour 20 patients et CCX4 pour 5, (figure n°7).

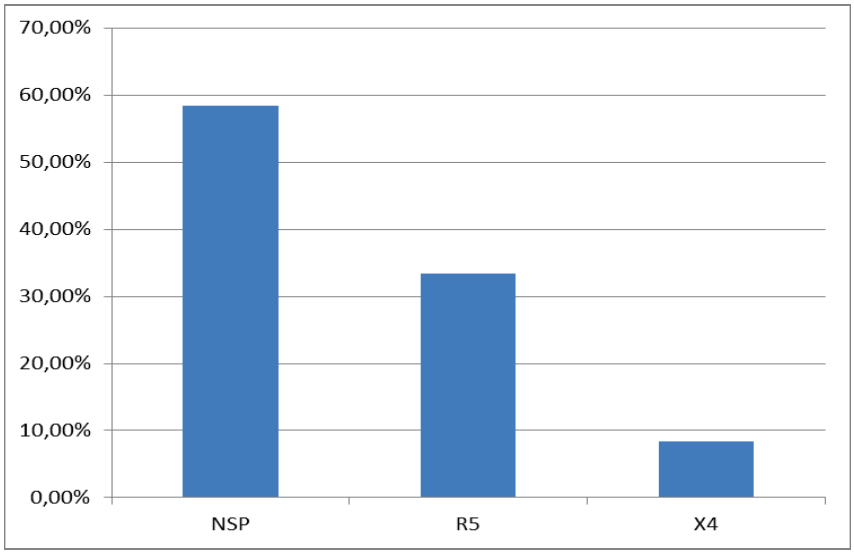

Figure n°7 : Tropisme viral des patients en échec à J0.

Les patients en échec avaient bénéficié de la réalisation d'un génotype de résistance avant l'initiation de tout traitement antirétroviral dans 51.7 % des cas soit pour 31 patients cas.

3.3 **Traitement de la population cas**

3.3.1- Histoire thérapeutique

Les patients en échec avaient reçu à l'inclusion en moyenne 5.9 [IQR 3-8] lignes de traitement antirétroviral.

Ils bénéficiaient en moyenne de 1.4 [IQR 1-2] prises de traitement antirétroviral par jour.

Leur traitement à l'inclusion comprenait en moyenne 3.4 [IQR 2-4] comprimés par jour.

Treize patients (21.7 %) rapportaient des effets secondaires à leur traitement antirétroviral.

3.3.2- Traitement antirétroviral au moment de l'échec

Le jour de l'échec 20 patients (33 %) étaient traités par une association d'INTI et d'un IP, 17 (28 %) par une association d'INTI et d'INNTI, 5 (8 %) par une association d'INTI et d'un INI, 10 (17 %) par une multi thérapie, et 8 (13 %) par une bithérapie.

3.3.3- Observance thérapeutique

Parmi les patients en échec, la moitié prenait son traitement antirétroviral dans plus de 95 % du temps (n = 30 soit 50 %), 11 patients (18 %) entre 70 et 90 % du temps et 19 patients (32 %) dans moins de 70 % du temps.

3.3.4- Fréquentation en consultation

Parmi les patients en échec, 42 patients (70 %) honoraient tous leurs rendez-vous de consultation, tandis que 18 (30 %) avaient manqué au moins un rendez-vous sur les 10 dernières consultations programmées.

3.4 **Nombre et types de mutations de résistance**

Cinquante-deux patients (86 %) sur les 60 inclus ont eu un génotype de résistance à l'inclusion (moment de l'échec). Parmi ces génotypes, l'amplification de l'ARN a été un échec pour 10 (19 %) d'entre eux, du fait d'un faible taux de réplication virale. Par conséquent seulement 42 génotypes (80 %) ont pu être analysés.

Dans 8 cas (11.6 %) le génotype n'a pas été réalisé.

Parmi les 42 génotypes analysés :

- 39 (92.8 %) ont mis en évidence au moins une mutation de résistance sur les IP.

  Parmi les mutations de résistances aux IP, les plus fréquentes étaient : M36I (50 %), L63P (45 %), L89M (30 %), I62V (22.5 %), I15V (22.5 %), E356D (20 %), R41K (17.5 %), I13V (15 %), G16E (15 %), A71T (12.5 %) (figure n°8).

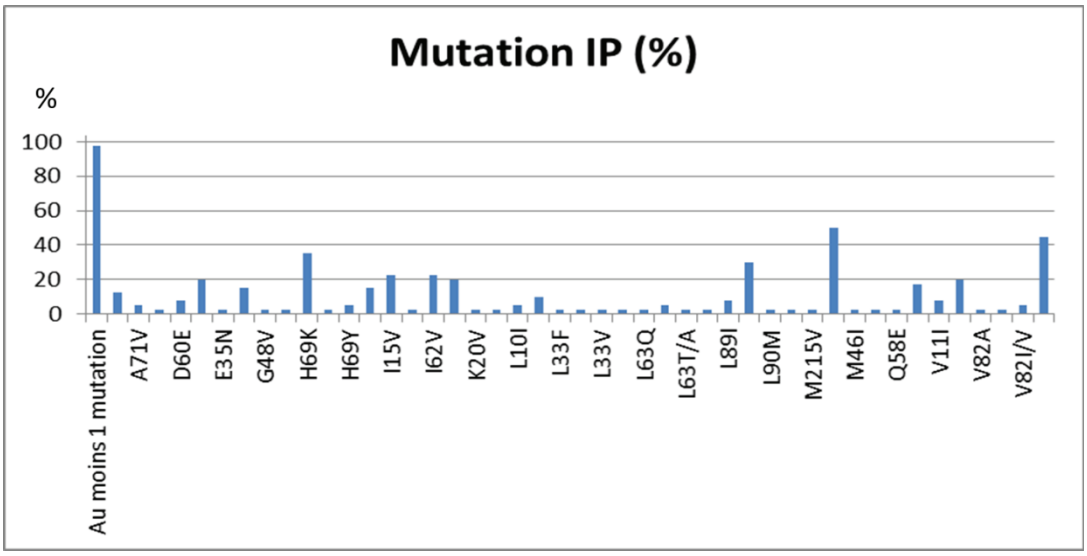

Figure n°8 : Proportion des mutations de résistances touchant les IP chez les 42 patients cas ayant pu avoir un génotype au moment de l'échec.

- 15 (35.7 %) présentaient au moins une mutation de résistance aux INTI. Les mutations de résistance aux INTI sont résumées dans la figure n°9. Parmi les mutations aux INTI, les plus fréquentes étaient : M184V (84.6 %) M41L (30.7 %), L210W (15.3 %).

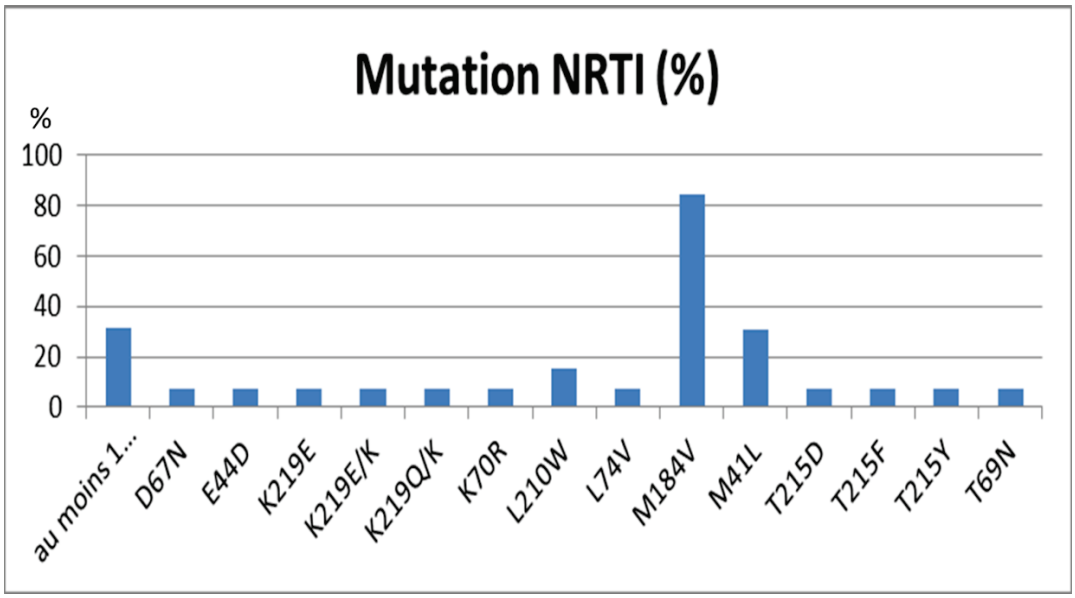

Figure n°9 : Proportion des mutations de résistances touchant les INTI chez les 42 patients cas ayant pu avoir un génotype au moment de l'échec

- 18 (42.8 %) présentaient au moins une mutation de résistance aux INNTI.

  Parmi elles les plus fréquentes étaient : K103N (36.8 %), Y181C (31.6 %), V179D (15.8 %), K101E (15.8 %) (figure n°10).

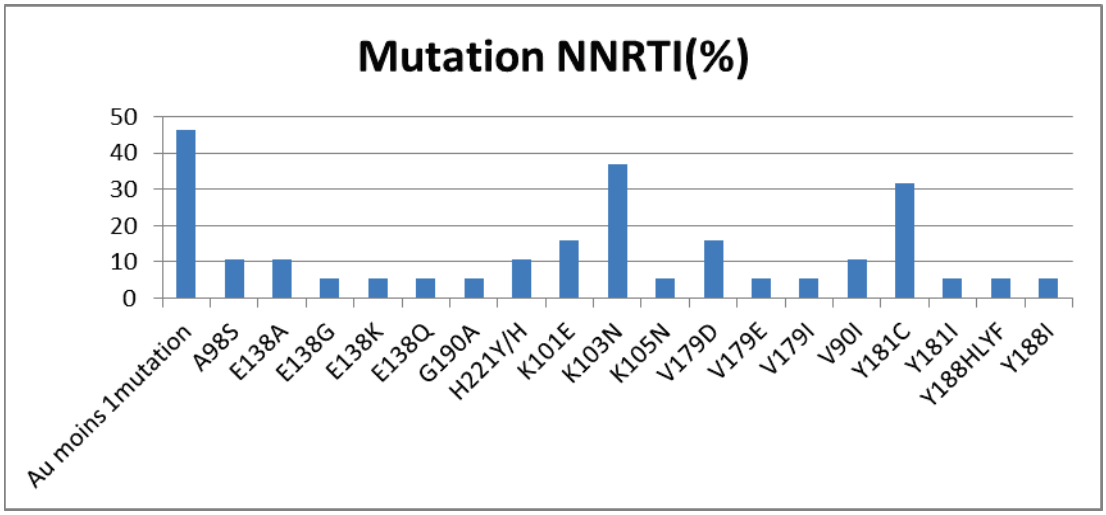

Figure n°10 : Proportion des mutations de résistance touchant les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse chez les 42 patients cas ayant pu avoir un génotype au moment de l'échec.

– 4 (9.5 %) présentaient au moins une mutation de résistance touchant les INI.

Parmi elles, la mutation de résistance aux INI la plus fréquente était la mutation V72I qui était retrouvée dans 100 % des cas, (figure n°11).

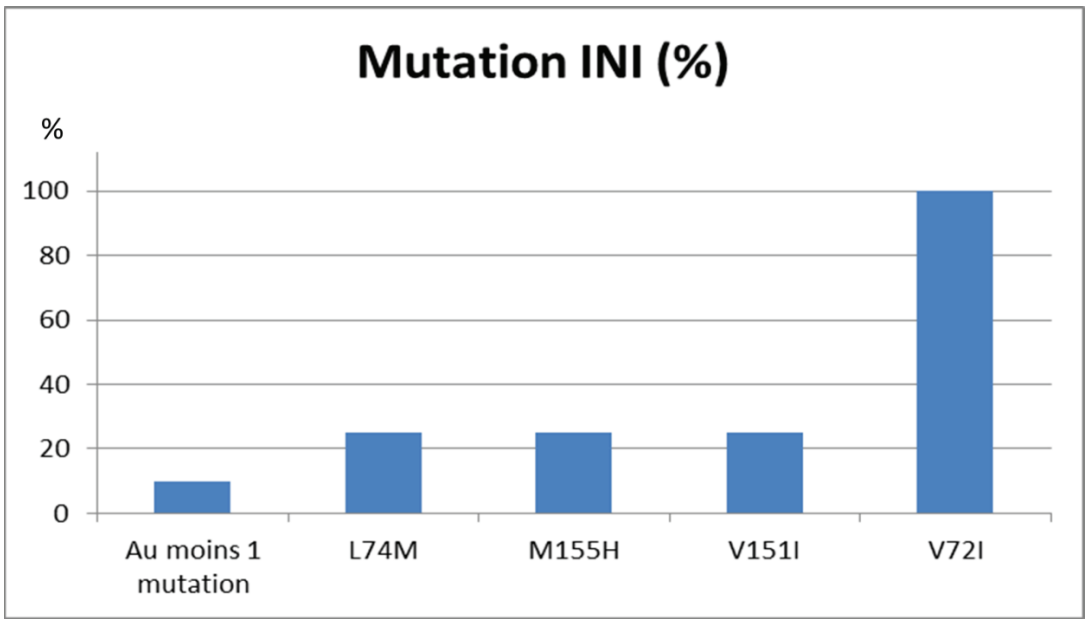

Figure n°11 : Proportion des mutations touchant les inhibiteurs d'intégrases chez les 42 patients cas ayant pu avoir un génotype au moment de l'échec.

Au total 17 des génotypes étudiés dans la population des échecs (40.4 %) n'avaient aucune résistance aux ARV et 25 (59.5 %) avaient des résistances à au moins un ARV par classe : 16 patients (38 %) avaient des résistances à une seule classe d'ARV, 5 patients avaient des résistances à 2 classes d'ARV (12 %), et 4 patients avaient des résistances à 3 classes (9.5 %) d'ARV (figure n°12).

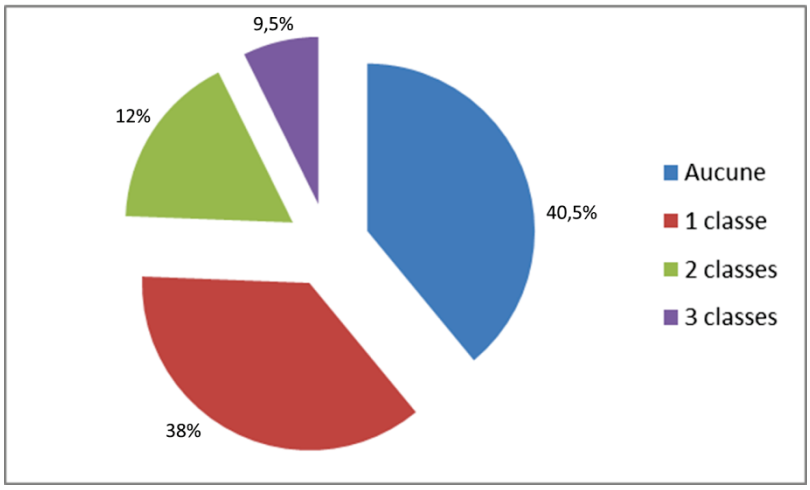

Figure n°12 : Répartition des patients résistant à au moins un antirétroviral par classe thérapeutique chez les 42 patients cas ayant pu avoir un génotype au moment de l'échec.

Pour les 25 patients en échec présentant une résistance à au moins un ARV par classe, 12 (48 %) avaient une résistance aux INTI, 14 (56 %) aux INNTI, 11 (44 %) aux IP et 1 (4 %) aux INI (figure n°13).

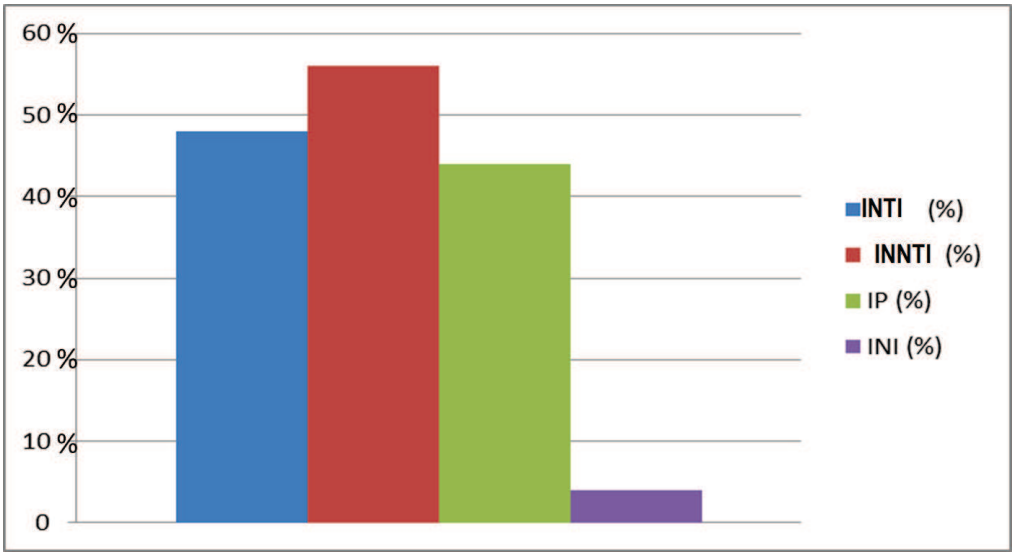

Figure n°13 : Répartition des résistances par classe thérapeutique chez les 42 patients cas ayant pu avoir un génotype au moment de l'échec.

Concernant les mutations de résistances 19 génotypes (45.2 %) présentaient des mutations à une classe, 13 génotypes (31 %) à 2 classes, 8 génotypes (19 %) à 3 classes, 1 génotype (2.3 %) à 4 classes, 1 génotype à aucune classe (2.3%) (figure n°14).

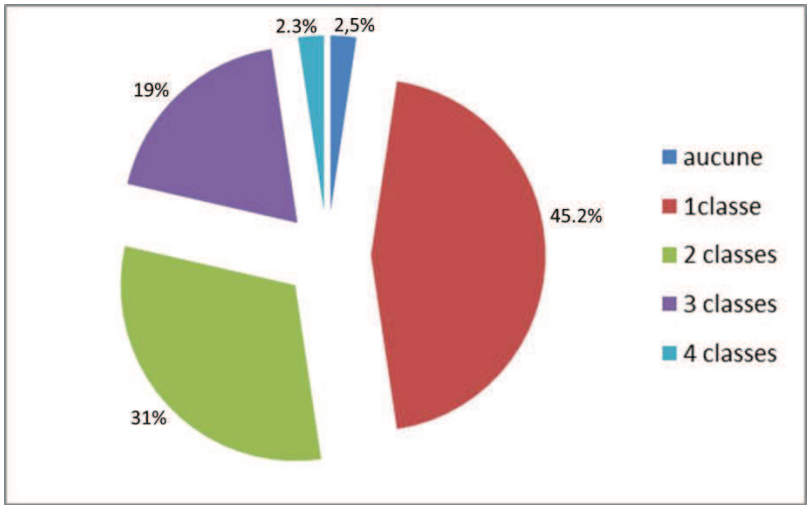

Figure n°14 : Répartition des patients présentant au moins une mutation de résistance par classe chez les 42 patients cas ayant pu avoir un génotype au moment de l'échec.

3.5- Dosages des antirétroviraux

Le dosage des antirétroviraux le jour de l'échec a été fait pour 25 patients (41.6 %). Parmi eux, 10 ont été classés en dessous de la limite de quantification (40 %), 12 étaient conformes aux valeurs attendues (48 %) et 3 étaient sous dosés (12 %).

3.6- Causes des échecs thérapeutiques

L'inobservance thérapeutique a été retenue comme la cause de l'échec pour 32 patients (53.3 %), la résistance virologique pour 9 patients (15 %), une cause pharmacologique pour 19 patients (32 %) (figure n°15). Parmi ces 19

derniers patients 17 avaient une charge virale comprise entre 51 et 200 copies/ml.

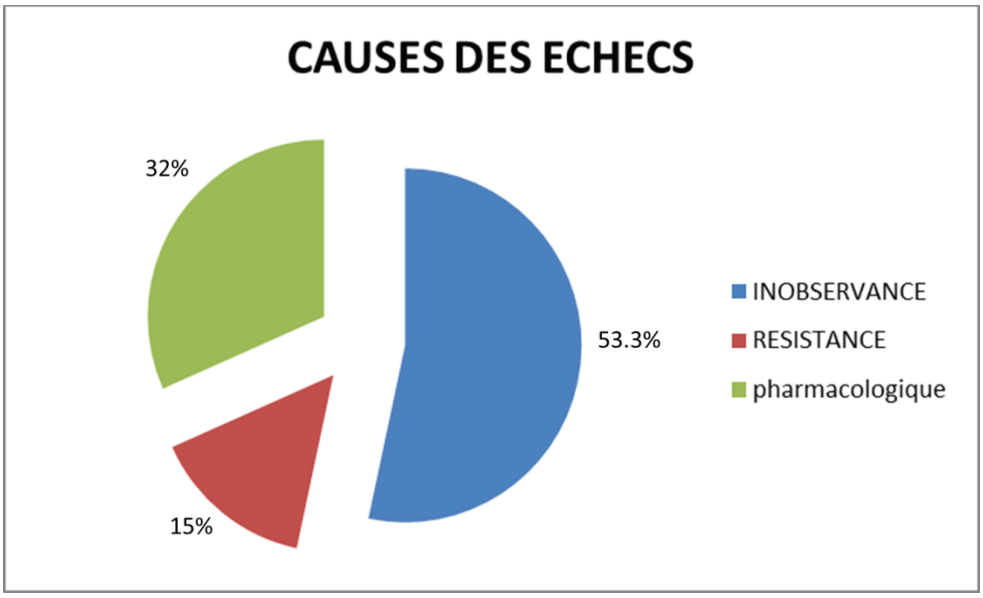

Figure n°15 : Causes des échecs thérapeutiques chez les 60 patients inclus.

3.7- Comparaisons entre les patients en échec et les témoins

Les caractéristiques épidémiologiques et sociologiques, sont résumées dans le tableau III.

Les patients en échec thérapeutique étaient en moyenne plus jeunes ($p = 0.06$) et plus souvent originaires d'Afrique ($p = 0.08$).

Les patients en succès virologique exerçaient plus fréquemment un travail ($p = 0.02$), avaient plus souvent une mutuelle complémentaire ($p = 0.002$) et bénéficiaient moins souvent de l'Allocation Adulte Handicapé ($p < 0.001$).

Les patients en succès virologique bénéficiaient plus souvent d'une carte nationale d'identité Française ($p = 0.005$).

Une plus forte proportion de témoins bénéficiait d'un logement personnel mais il n'y avait pas de différence significative sur le fait de vivre en milieu urbain ou

rural de même pour la distance du logement au lieu de consultation.

Les patients en échec étaient plus souvent en situation de précarité que les témoins (p = 0.001).

La moyenne du score EPICES dans la population témoin était plus basse que la population en échec virologique (p = 0.003).

Les antécédents, comorbidités et modes de transmission n'étaient pas différents entre les patients en échec et en succès thérapeutique (tableau IV).

L'analyse immunovirologique et les traitements sont résumés dans le tableau V.
La durée moyenne d'évolution du VIH en mois à l'inclusion était légèrement plus longue pour la population en échec mais sans différence significative (p = 0.46).

Le nadir de CD4 était significativement plus bas dans la population en échec que dans la population témoin (p = 0.008) (figure n°16).

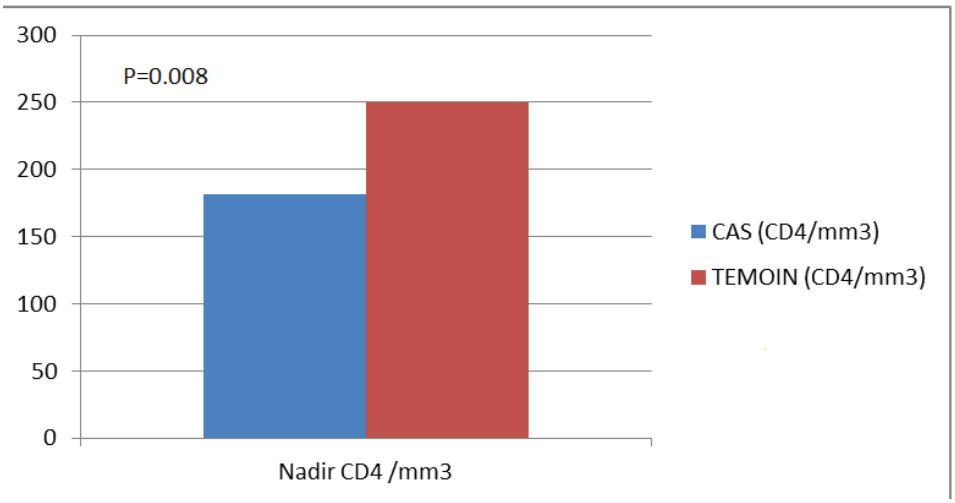

Figure n°16 : Nadir CD4 (CD4/mm3)

De même le zénith de la charge virale était en moyenne plus élevé dans la population en échec de manière significative (p = 0.001).

La moyenne du taux de CD4 de la population en échec le jour de l'inclusion était significativement plus basse que celle de la population témoin (p < 0.001).

Dans la population témoin un grand nombre de sous type n'a pas été déterminé (n = 94, 52.6 %). Le sous type B était également prédominant.

La population en échec avait reçu en moyenne plus de lignes thérapeutiques que la population témoin (p = 0.004).Elle bénéficiait de plus de prises par jour de traitements antirétroviraux que les témoins sans différence significative (p = 0.41), mais par contre elle recevait plus de comprimés (p = 0.003).

La proportion de patients rapportant des effets secondaires au traitement antirétroviral était sans différence significative entre les patients en échec et en succès thérapeutique.

Les témoins bénéficiaient plus souvent de l'association d'un INTI et d'un IP (p = 0.007) ou de l'association d'un INTI et d'un INNTI (p = 0.007).

La répartition des traitements antirétroviraux des cas et des témoins est respectivement représentée dans la figure n°17.

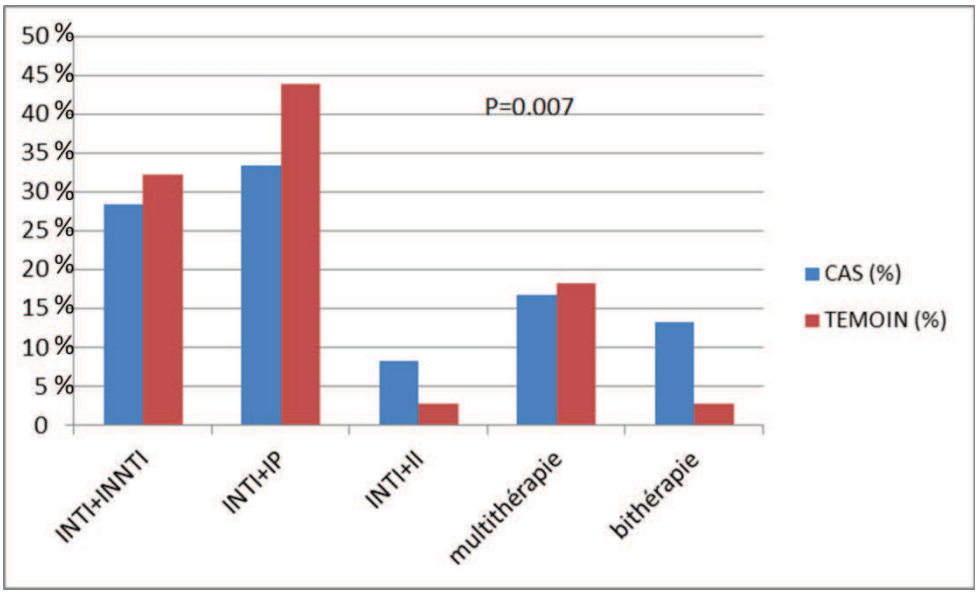

Figure n°17 : répartition des combinaisons de traitements antirétroviraux chez les 60 patients en échecs (cas) et 180 en succès thérapeutique (témoins) à l'inclusion.

Les témoins prenaient plus régulièrement leur traitement antirétroviral que les patients en échec (p<0.001) (figure n°18).

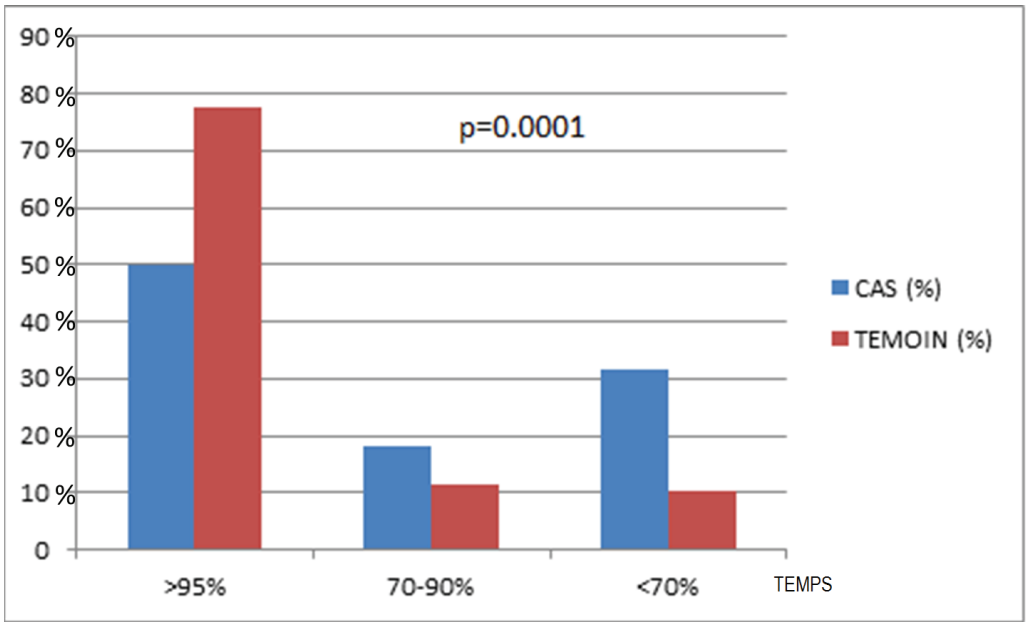

Figure n°18 : Observance thérapeutique chez les 60 patients en échec (cas) et 180 en succès thérapeutique à l'inclusion (témoins).

La proportion de patients en succès thérapeutique ayant manqué au moins un rendez-vous de consultation était moindre que celle des patients en échec (p=0.007) (figure n°19).

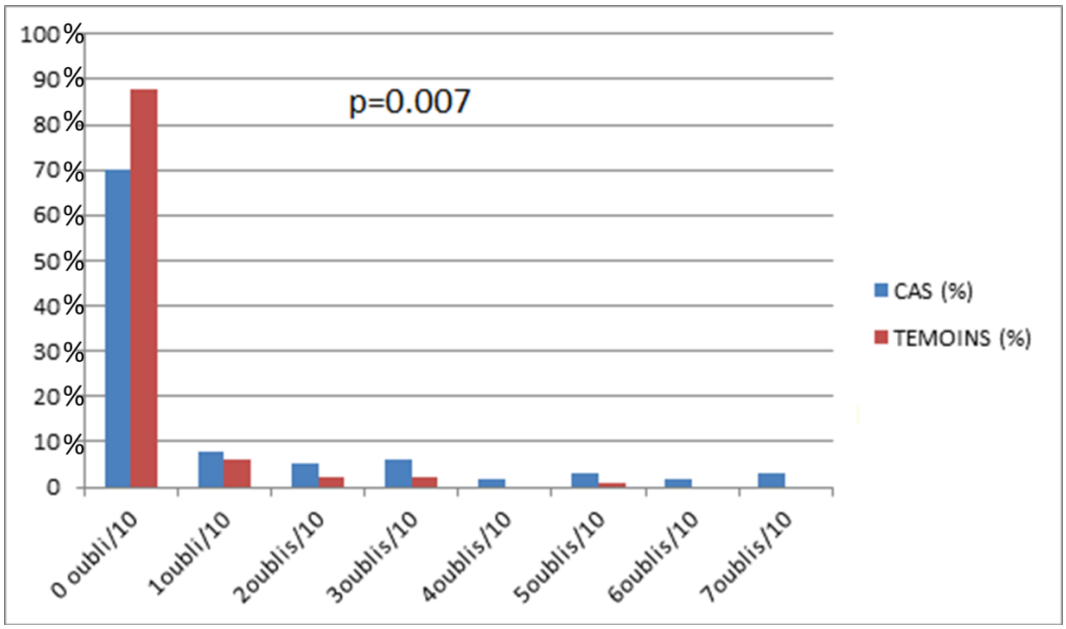

Figure n°19 : Proportion de la fréquence d'oubli de venue à la consultation chez les 60 patients en échec (cas) et 180 en succès thérapeutique (témoin).

Tableau III : Caractéristiques épidémiologiques et sociales à l'inclusion des 60 patients en échec (cas) et 180 patients en succès thérapeutique (témoins).

EPIDEMIOLOGIE	CAS N=60	TEMOIN N=180	p value
Sexe H/F	41/19	124/56	0,46
âge moyen (ans)	46,25 [17-75]	49,76 [20-75]	***0,06***
pays de naissance			
France	41(68,33%)	136 (75,6%)	0,08
Afrique	18 (30%)	33 (18,33%)	
Autres	1 (1,67%)	11 (6,11%)	
Situation familiale			
vit en couple	26 (43,33%)	101 (56,11%)	0,2
Veuf	3 (5%)	5 (2,78%)	
vit seul	31 (51,67%)	74 (41,11%)	
statut virologique conjpont positif/negatif/inconnu	10(16,67%)/14(23,33%)/36(60%)	32(17,78%)/64(35,56%)/84(46,66%)	0,19
enfants	29 (48,33%)	84 (46,66%)	0,4
enfants à charge	20(33,33%)	49(27,2%)	0,6
SITUATION SOCIALE	**CAS N=60**	**TEMOIN N=180**	**p value**
Activité Professionnelle			
travail	18 (30%)	96 (53,33%)	***0,002***
chômage	11 (18,33%)	19 (10,56%)	
retraité	8 (13,33%)	34 (18,89%)	
invalidité	17 (28,33%)	22 (12,22%)	
autre	6 (10%)	9 (5%)	
Couverture Sociale			
CPAM	47 (78,33%)	155 (86,11%)	0,17
CMU	12 (20%)	24 (13,33%)	
AME	1 (1,67%)	0	
Autre	0	1 (0,56%)	
statut social			
carte nationale d'identité	46 (76,67%)	163 (90,66%)	***0,005***
carte à 10 ans	4 (6,67%)	10 (5,56%)	
carte à 1 an	9 (15%)	5 (2,78%)	
passeport	1 (1,67%)	2 (1,11%)	
Mutuelle complémentaire	42 (70%)	148 (82,22%)	***0,002***
Allocation adulte handicapé	18 (30%)	20 (11,11%)	***<0,001***
PRECARITE	**CAS N=60**	**TEMOIN N=180**	**p value**
moyenne du score EPICES	42.2507 [IC95% 19.2354-65.266]	32.1835 [IC95% 9.8273-54.5397]	***0,003***
Précarité	31 (52,54%)	63 (35%)	***0,001***
LOGEMENT	**CAS N= 60**	**TEMOIN N=180**	**p value**
Conditions de logement			
logement personnel	53 (88,33%)	173 (96,11%)	***0,006***
hebergement familial	6 (10%)	5 (2,78%)	
hébergement d'urgence	1 (1,67%)	2 (1,11%)	
Lieu de Residence			
rural/ urbain	21 (35%) / 39 (65%)	71 (39,44%) / 109 (60,56%)	0,27
distance logement lieu de consultation (km)	33,54	30,38	0,65

Tableau IV : Antécédents, comorbidités et modes de contaminations à l'inclusion des 60 patients en échec (cas) et 180 patients en succès thérapeutique (témoins).

ANTECEDENTS	CAS N=60	TEMOIN N=180	p value
tabac	25 (41%)	60 (33,33%)	0,12
alcool	12 (20%)	41 (22,91%)	0,2
toxicomanie IV	1 (1,67%)	7 (3,89%)	0,22
cannabis	4 (6,67%)	13 (7,26%)	0,45
antécedents médicaux	52(86,67%)	163 (90,63%)	0,2
antécedents chirurgicaux	21(35%)	84(86,67%)	0,24
syphilis	7 (11,67%)	33 (18,33%)	0,37
co infection Hépatite B			
Ag HBs / ADN viral B	5 (8,33%) / 3 (5%)	11 (6,11%) / 2(1,40%)	0,15/0,79
co infection Hépatite C			
sérologie VHC positive	5 (8,33%)	21 (11,67%)	***0,004***
charge virale VHC positive	1 (1,67%)	8 (5,23%)	0,38
traitement VHC bihérapie/ trithérapie/ aucun	2 (3,33%) / 2 (3,33%) / 1 (1,67%)	8 (5,26%) / 5 (32,99%) /6 (3,95%)	0,57
Infections Opportunistes	20 (33,33%)	45 (25,86%)	0,13
STADE A / B /C	35(58,33%) /9 (15%) /16 (26,67%)	113 (62,78%)/26 (14,44%)/41(22,78%)	0,8
MODE DE CONTAMINATION	**CAS N=60**	**TEMOIN N=180**	**p value**
heterosexuel	29 (48%)	74 (41%)	0,48
homosexuel	16(26%)	66(36%)	
bisexuel	2(3%)	9 (5%)	
toxicomanie	4 (6%)	11 (6%)	
AES	0	1 (0,56%)	
Materno fœtale	3 (5%)	2 (1%)	
transfusion	1 (1%)	6(3%)	
inconnu	5 (8%)	11(6%)	

Tableau V : Analyse immunovirologique et des traitements à l'inclusion des 60 patients en échec (cas) et 180 patients en succès thérapeutique (témoins).

DUREE d'EVOLUTION DU VIH (mois)	CAS=60	TEMOIN=180	p value
	174,4 [7,5-341,6]	171 [19-245]	0,46
ANALYSE IMMUNO-VIROLOGIQUE	**CAS=60**	**TEMOIN =180**	**p value**
nadir de CD4	181,3 [3-570]	250 [1-354]	***0,008***
CD4 J0	436 [25-1207]	575 [25-1343]	***<0,001***
zenith charge virale	714741 [800-18 414 123]	208 737 [20-4 110 000]	***0,001***
sous type :A/B/C/CRF 01AE/ CRF0AG/D/G	4/36/1/11/1/1/3	1/47/2/16/0/3/3	
TRAITEMENT	**CAS=60**	**TEMOIN=180**	**p value**
lignes de traitement	5,9[IC95% 1,7-10,6]	4,8[1,42-8,18]	***0,004***
nombres de prise par jour	1,3 [IC95% 0,8-1,8]	1,2 [IC95% 0,75-1,65]	0,41
nombres de comprimés par jour	3,4 [IC95% 1,5-5,2]	2,8 [IC95% 1,1-4,5]	***0,03***
effets secondaires du traitement	13 (21,7%)	37 (20,5%)	0,42
Traitement antirétroviral J0			
INTI+INNTI	17(28%)	58(32%)	***0,007***
INTI+IP	20(33%)	79(44%)	
INTI+II	5(8%)	5(2,8%)	
multithérapie	10(17%)	33(18,3%)	
bithérapie	8(13%)	5(2,8%)	
observance thérapeutique			
>95% / 90%-70% / <70%	30 (50%)/11(18,3%)/19(31,7%)	140(77,8%)/21(11,7%)/19(10,5%)	***<0,001***
fréquentation en consultation			
présent à tous les rendez-vous	42 (70%)	159 (88,3%)	***0,007***
>1 oubli de rendez-vous	18 (30%)	21 (11,6%)	

4 DISCUSSION

4.1 La cascade VIH

L'arrivée des trithérapies en 1996 a permis d'améliorer considérablement l'espérance de vie des patients infectés par le VIH, avec une diminution de la mortalité d'environ 90 %. Comme dans toute maladie chronique, cette réussite du traitement tient à plusieurs facteurs avec en premier lieu le diagnostic de la maladie, puis l'accès au soin du patient et enfin la prise des thérapeutiques par le malade. Ce dernier élément devient actuellement de plus en plus facile pour le patient du fait d'une simplification des ARV avec notamment l'arrivée des « STR » (Single Tablet Regimen) et d'une tolérance toujours meilleure des dernières générations de molécules. Ainsi si le traitement antirétroviral est efficace dans près de 90 % des cas dans les dernières études, et ce quelques soient les molécules utilisées, la différence d'efficacité se fait essentiellement sur la tolérance.[25]

Les multithérapies permettent ainsi aujourd'hui à la plupart des PVVIH, en particulier lorsque la prise en charge a été initiée tôt, de retrouver ou conserver un bon état de santé.[26] La majorité des PVVIH décède désormais de causes diverses alors que leur infection VIH est contrôlée sous traitement.[27]

Depuis quelques années on définit donc la qualité de la prise en charge des PVVIH selon une cascade. Le concept de cascade du traitement du VIH *(*ou encore de cascade des soins du VIH*)* s'est progressivement imposé comme une façon de reconnaître les lacunes dans ce continuum de services qui empêchent les gens de tirer les bienfaits du traitement antirétroviral sur les plans de la santé et de la prévention. La cascade indique la séquence d'étapes nécessaires pour obtenir une charge virale indétectable, ainsi que la proportion de personnes séropositives impliquées dans chaque étape. Les étapes incluent le diagnostic, l'arrimage aux soins, l'admissibilité au traitement, l'introduction du traitement, l'observance thérapeutique et la suppression virologique.

Pour établir cette cascade de prise en charge en France, plusieurs données ont été utilisées :

- déclarations de nouvelles séropositivités (INVS)
- données de l'assurance maladie (CNAMTS)
- cohorte hospitalière Française (FDHD ANRS CO 4)

Ces données permettent d'établir que 149 900 [IC 95 % 134 700 - 164 900] personnes vivaient avec le VIH en France en 2010.[1] Parmi elles, 81 % étaient diagnostiquées, 74 % étaient dans le système de soins, 60 % recevaient des antirétroviraux depuis au moins 6 mois et 52 % avaient une CV contrôlée (figure n°20).

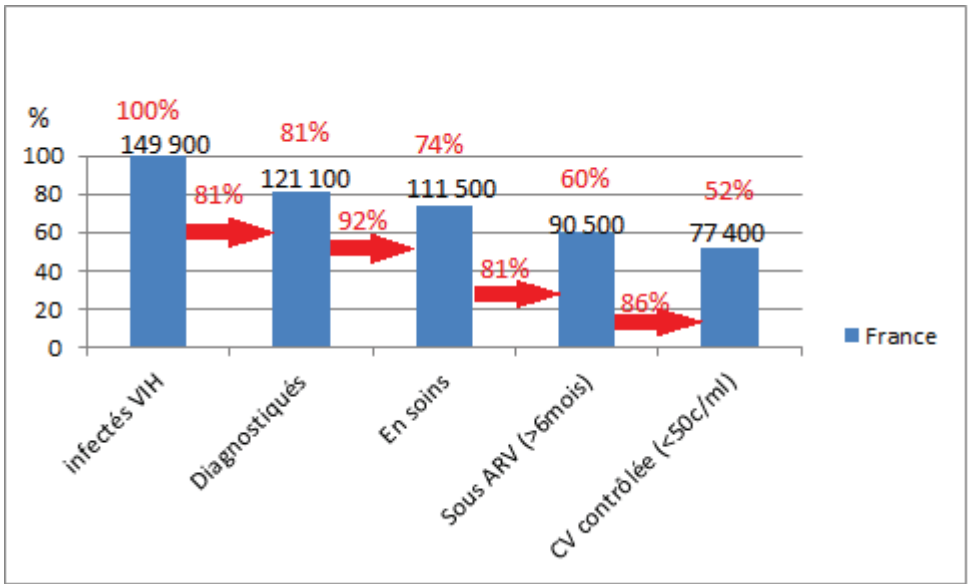

Figure n°20 : Cascade de prise en charge des PVVIH en France en 2013

On constate ainsi que si les résultats des études comparatives sur les ARV trouvent des succès thérapeutiques, définis par une charge virale <50 copies/ml dans près de 90% des cas, la réalité semble très différente.

A travers notre étude et des données issues du rapport d'activité du COREVIH Centre Poitou Charentes nous avons pu ainsi construire notre cascade.[28] Si nous faisons l'hypothèse que la proportion de patients, porteurs

du VIH et diagnostiqués, est la même qu'en France (81 %), nous estimons à 78 % des PVVIH suivis dans les centres de Poitiers, Tours, Orléans et La Rochelle qui bénéficient de soins spécifiques pour le VIH (74 % en France en 2010), 75 % bénéficient d'un traitement antirétroviral depuis au moins 6 mois (60 % en France en 2010), et 71 % ont une charge virale contrôlée (52 % en France en 2010) (figure n°21).

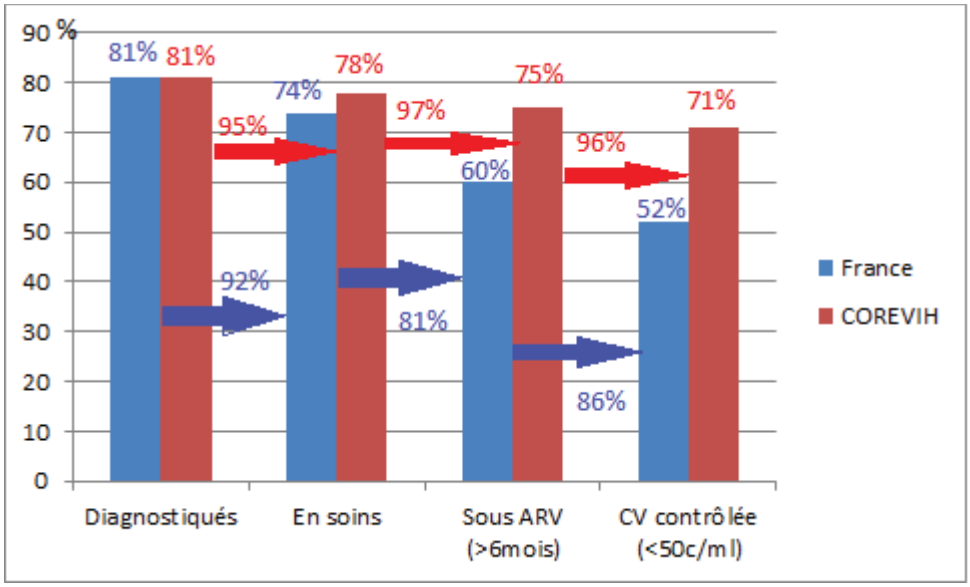

Figure n°21 : Cascade de prise en charge des PVVIH en France en 2013 versus COREVIH Centre Poitou-Charentes

On remarque donc une part plus importante de PVVIH bénéficiant d'un traitement et une proportion nettement plus importante de PVVIH ayant une charge virale contrôlée. Ceci peut s'expliquer par le fait que la population étudiée au sein de notre étude comportait moins de patients issus de l'immigration comme cela peut être le cas au sein des grandes agglomérations Françaises, ce qui implique une population plus « facile » à traiter car certainement moins précaire. On pourrait peut-être aussi penser que la prise en charge est « meilleure » pour expliquer ce taux supérieur de charge virale indétectable au

sein de notre cohorte. L'avantage de structures moyennes de prise en charge comme le sont les centres de notre COREVIH permet une approche plus personnalisée et moins déshumanisée qui participe probablement à la réussite du traitement. Cette analyse spécifique n'a pas été présentée ici mais fait l'objet d'un mémoire de Master2 en psychologie dont les résultats ne sont pas encore connus.

Une autre raison qui pourrait partiellement expliquer le fait qu'une part plus importante de patients de notre étude bénéficie d'un traitement antirétroviral, est la parution des recommandations du rapport Morlat datant de fin 2013 qui préconise de traiter tout PVVIH quel que soit son taux de CD4.[11]

En effet 97 % des PVVIH au sein du COREVIH Poitou-Charentes bénéficient d'un traitement antirétroviral en 2014 alors que seulement 81 % des PVVIH bénéficiaient d'un traitement antirétroviral en 2010.[28]

Cette schématisation rigoureuse de la cascade des soins est cruciale pour comprendre et trouver les moyens nécessaires pour maximiser les bienfaits des interventions disponibles et orienter les efforts visant à freiner la propagation du VIH.

Notre étude s'est donc intéressée à la dernière étape de la cascade (le contrôle virologique) afin de comprendre les raisons de ces échecs thérapeutiques.

4.2 **Les patients en échec thérapeutique : une population particulière**

Notre étude a permis de mettre en évidence un certain nombre de caractéristiques d'une population en échec thérapeutique.

Il s'agit tout d'abord d'une population plus fréquemment d'origine Africaine. Rosemary Dray-Spira *et al.* en 2007 avaient déjà mesuré les taux d'échec thérapeutique au sein de différents sous-groupes des PVVIH suivis à l'hôpital en France. Ils définissaient parmi leurs 896 patients bénéficiant d'un traitement antirétroviral depuis au moins 6 mois, différents indicateurs de l'échec du traitement[29] :

- l'échec immunologique (absence d'augmentation de la numération des CD4 ≥100 / mm^3);
- l'échec immuno-virologique (numération des CD4 ≤ 200 / mm^3 et augmentation de la charge virale);
- l'échec clinique (apparition d'une maladie définissant le sida 3 mois après l'initiation du traitement antirétroviral).

Ainsi 19,6 % des participants avaient eu un échec immunologique, 3,4 % un échec immuno-virologique, et 3 % un échec clinique. Par rapport au groupe homosexuels / bisexuels, les migrants avaient des taux plus élevés d'échec immunologique (respectivement OR 2,27 pour les hommes migrants et 2.19 pour les femmes migrantes), d'échec immuno-virologique respectivement, OR 8,23 pour les hommes migrants et 6,91 pour les femmes migrantes), et enfin d'échec clinique respectivement OR 4,60 pour les hommes migrants et 4,22 pour les femmes migrantes. L'étude avait donc conclu qu'en France, les migrants semblaient toujours être à risque accru d'échec thérapeutique par rapport à d'autres PVVIH.

L'échec thérapeutique chez les PVVIH d'origine Africaine est probablement secondaire à une plus grande précarité au sein de cette population et par conséquent de difficultés d'accès aux soins. On peut penser également que les PVVIH originaires d'Afrique du fait d'une moins bonne maîtrise de la

langue Française ont parfois des difficultés de compréhension, et par conséquent une moins bonne connaissance de leur maladie, condition indispensable à une bonne observance thérapeutique et un succès virologique.

La forte proportion de patients issus de l'immigration en échec thérapeutique ne semble pas spécifique du VIH. En effet on trouve le même type de résultats dans une étude espagnole de 2014 mettant en évidence une moins bonne observance thérapeutique du traitement antituberculeux chez les patients issus de l'immigration et par conséquent d'échec thérapeutique.[30]

Cependant cette étude n'avait pas étudié les conditions socio-économiques de cette population spécifique. Mais il est licite de penser que des résultats similaires aux nôtres auraient pu être mis en évidence.

Toutes ces conditions sont autant de raisons pour tenter de trouver des explications aux échecs des ARV dans cette population par le biais de l'inobservance qui est dans notre étude la première cause des échecs. L'inobservance thérapeutique était effectivement relativement importante dans la population en échec, puisque seulement 30 % de cette population prenait son traitement dans plus de 95 % du temps.

En effet, notre population en échec thérapeutique était également caractérisée par des conditions sociales difficiles, avec une part importante de personnes en situation de précarité, une faible part de personnes exerçant une activité professionnelle et des conditions de logement plus précaires que la population en succès thérapeutique.

Le VIH est une maladie « sociale » qui isole, discrimine et précarise. L'enquête VESPA 2 a étudié au cours de l'année 2011 l'état de santé et la situation socio-économique des PVVIH.[10] Cette étude a mis en évidence que 31.5 % des personnes séropositives ne parvenaient pas à faire face à leurs besoins sans s'endetter et qu'une personne séropositive pour le VIH sur cinq rencontrait des difficultés pour se nourrir au quotidien par manque d'argent. Les conditions de vie sont une composante essentielle de l'adhésion aux traitements. Nous avons montré dans notre étude que 53 % des patients en

échec thérapeutique étaient en situation de précarité selon le score EPICES alors qu'ils ne sont que 35 % chez les patients en succès, confirmant la part de la précarité dans les échecs. Une étude réalisée en 2012 a également utilisé le score EPICES afin d'évaluer la précarité des PVVIH en France au cours de leur parcours de soins, cette dernière retrouvait une part plus importante de PVVIH en situation de précarité par rapport à la population générale.[31] Il semble évident que cela soit difficile de penser à prendre ses traitements quand on doit d'abord penser à garder son logement, ou à manger.

L'enquête VESPA 2 a également comparé la pauvreté « en condition de vie » des PVVIH avec celle de la population générale Française.[10] « La pauvreté en condition de vie » est un indicateur de l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques). Il a été démontré que cet indicateur de pauvreté concerne 28 % des PVVIH, contre 13 % dans la population générale. Par conséquent presque un tiers des PVVIH sont en situation de précarité.

Il semble donc nécessaire de réaliser une évaluation de l'accès à l'emploi, de l'insertion sociale et la présence de liens sociaux pour toute PVVIH afin de limiter les situations d'échec thérapeutique.

4.3 **L'inobservance : la première cause d'échec**

L'inobservance du traitement antirétroviral était la première cause de l'échec thérapeutique dans un peu plus de la moitié des cas dans notre étude. Seulement 30 % de cette population prenait son traitement dans plus de 95 % du temps. Cette inobservance se répercute également à travers des oublis plus fréquents de venue à la consultation, traduisant bien un échec de prise en charge par rapport à la population en succès thérapeutique.

Depuis longtemps nous savons que l'observance est une condition nécessaire à la réussite du traitement. Ainsi les patients doivent prendre au moins 90 % des doses prescrites. Cette rigueur est rarement nécessaire dans

les autres maladies chroniques, telles que le diabète ou l'HTA, où les médicaments à libération prolongée autorisent une plus grande « pardonnance » que les ARV.

Si les essais cliniques du début des années 2000 montraient un pourcentage significatif de résistance en cas d'échec, les nouvelles molécules à barrière génétique élevée telles les IP boostées (darunavir, atazanavir) protègent de l'apparition de mutation de résistance en cas d'échec thérapeutique.[32] Quand les ARV ont une barrière génétique faible donc à risque, en cas d'échec, de conduire à l'apparition de mutations de résistances, ils sont généralement très bien tolérés, donc plus facile à prendre (1 prise, 1 comprimé) limitant les oublis. On constate en effet que les patients en échec dans notre étude avaient plus de prises et de comprimés que les témoins renforçant l'idée que plus le traitement est simple mieux on le prend.

Dans une méta-analyse en 2013, Jean B. Nachega, *et al,* ont pu mettre en évidence que le fait d'avoir plusieurs comprimés par jour était associé à des taux plus faibles d'observance ($p = 0,004$).[33]

L'observance moyenne était plus élevée dans les régimes une fois par jour que deux fois par jour ($p = 0,0002$). Même si dans notre étude le fait d'avoir plus de comprimés par jour chez les patients en échec pouvait être lié aussi à la nécessité de construire un traitement plus complexe du fait des résistances antérieures plus fréquentes dans ce groupe (plus d'échecs antérieurs), le fait d'avoir plus de un comprimé par jour conditionne bien l'observance et donc le succès thérapeutique. L'avantage indiscutable des STR est la facilité de prise, et donc l'observance. Il est parfois difficile pour certains PVVIH de gérer l'horaire des prises des antirétroviraux.

Il est donc probablement préférable, quand cela est possible, de prescrire un traitement antirétroviral en une seule prise et au mieux en un seul comprimé. Ceci n'est malheureusement pas toujours facilement réalisable. En effet les patients en échec thérapeutique ont souvent bénéficié déjà de nombreuses lignes thérapeutiques comme nous l'avons vu dans notre étude et cela limite parfois les possibilités de traitement. Ces situations d'échec nécessi-

tent parfois des associations et des multithérapies efficaces ce qui n'est pas souvent possible avec un seul comprimé par jour.

Il est donc nécessaire de renforcer l'éducation thérapeutique avec les consultations d'observance afin que les PVVIH aient une bonne connaissance de leur maladie, condition indispensable à une bonne observance. Mais il est également nécessaire d'établir un accompagnement personnalisé, et un soutien psychologique des PVVIH afin de renforcer l'observance thérapeutique pour diminuer les échecs thérapeutiques en 2014.

4.4 **Des échecs avec peu de résistance virologique**

Notre étude montre peu d'échecs thérapeutiques secondaires à une résistance virologique. En effet si 59.5 % des PVVIH avaient des résistances à au moins un ARV par classe thérapeutique, seulement 15 % des causes d'échec étaient secondaires à une résistance virologique.

Ce résultat est similaire à l'étude MULTIVIR réalisée en 2009, qui avait analysé 756 génotypes de PVVIH en échec thérapeutique en France. Cinquante-neuf pour-cent des patients avec une charge virale supérieure à 50 copies/ml étaient résistants à au moins un ARV par classe thérapeutique.[2] Si le taux de résistance aux ARV reste stable au cours de ces dernières années, il ne semble par contre pas responsable de l'échec thérapeutique au plan virologique. Les nouvelles molécules et classes d'ARV comme les INI, ont permis de proposer des schémas thérapeutiques aussi efficaces qu'une trithérapie initiale, même pour des virus « multimutés ».[34]

Cependant nous avons mis en évidence dans notre population que la résistance aux INNTI était la plus fréquente (56 %), venait ensuite celle aux INTI (44 %) puis aux IP (44 %). Dans l'étude MULTIVIR la résistance la plus fréquemment constatée était pour les INTI (49 %).[2] La part plus fréquente de résistance aux INNTI dans notre étude est peut être expliquée par un effet centre-dépendant où les INNTI seraient plus fréquemment utilisés et par con-

séquent cela augmenterait la fréquence de résistance à cette classe thérapeutique.

L'étude MULTIVIR a identifié les mêmes mutations de résistance que notre étude, impactant sur les INNTI, les INTI et les IP, mais dans des proportions inférieures. Cela est peut-être dû au fait que dans notre étude nous avions une proportion importante de patient ayant une charge virale faible, situation majorant le risque de survenue de mutations de résistances du fait d'une pression de sélection plus importante. La seconde hypothèse pouvant expliquer cette plus forte proportion de mutations de résistance dans notre étude est que nous comparons nos résultats avec une étude réalisée il y a 5 ans. Par conséquent les PVVIH avaient eu une exposition plus longue aux antirétroviraux ce qui majore le risque d'apparition de mutations de résistances.

De manière plus générale, les échecs sont surtout secondaires à des arrêts de traitements antirétroviraux par les patients pour cause d'intolérance ce qui a été démontré dans l'étude ACTG 5257.[25] Dans cette analyse composite, l'atazanavir/r et le darunavir/r étaient inférieurs au Raltegravir. Mais surtout les échecs du traitement étaient secondaires à l'arrêt des ARV du fait de la survenue d'effets secondaires tels que l'ictère clinique, l'hyperbilirubinémie et les effets gastro intestinaux.

Nous pouvons donc dire que l'échec thérapeutique est peu souvent secondaire à une résistance virologique au traitement. De plus il semble raisonnable de penser que les résistances virologiques vont continuer à diminuer avec les nouveaux traitements antirétroviraux à venir. En effet une « palette » thérapeutique plus large sera disponible permettant de limiter les situations d'impasse thérapeutique (bien que très rare) et cette diversification thérapeutique diminuera également la survenue de mutation de résistance. En outre on peut penser que l'apparition de nouveaux antirétroviraux tels que les antirétroviraux injectables en prise mensuelle limitera considérablement les problèmes d'observance.

Ainsi sur les 1833 PVVIH vus en consultation pendant la période d'étude 75 patients (4.1 %) étaient en échec. Parmi ces derniers, nous avons mis en évidence que 59.5 % des PVVIH avaient une résistance à au moins un ARV par classe thérapeutique ce qui permet de dire que le risque de transmission d'un virus résistant par les patients traités est de 2.4 %. Nous constatons une baisse de ce risque par rapport à l'étude MULTIVIR de 2009 où il avait été mis en évidence un risque de 8.9 % .[2] Ceci est une nouvelle encourageante pour l'avenir, et laisse penser que la résistance virologique sera de plus en plus rare dans le futur chez les patients traités.

4.5 **Low Level Viremia**

Dans notre étude nous avons mis en évidence une part importante de patients en échec thérapeutique ayant une charge virale comprise entre 50 et 200 copies/ml (« low level viremia ») (28.3 %) susceptible de biaiser les résultats. En effet la prise en charge de ces situations d'échec n'est pas clairement établie.[11] Les conséquences cliniques ou virologiques de cette situation sont mal déterminées et ce malgré plusieurs études.[35-36] Ainsi il n'est pas certain qu'il faille considérer ces situations comme des échecs même si par définition les charges virales supérieures à 50 copies/ml sont classées telles quelles. Les études actuelles menées aux Etats-Unis sous le contrôle de la « Food and Drug Administration » s'affranchissent de cette question en proposant notamment des critères d'échec qu'à partir de 200 copies/ml.

Cette problématique de LLV est probablement différente à appréhender en fonction des ARV. Il a été montré que les patients recevant des ARV à faible barrière génétique (lamivudine, emtricitabine…) ont un risque de sélection de mutations de résistances supplémentaires qui augmente avec le niveau de réplication virale et sa durée. Ainsi une réplication même faible avec ce type d'ARV a une forte probabilité de conduire à l'accumulation de résistance à plus ou moins long terme.

Néanmoins le risque de sélection de mutation de résistance est plus faible si le patient reçoit un IP/r sauf si cet IP est associé un à ARV non pleinement actif.[32]

De plus, dans ces situations de charge virale résiduelle faible, un génotype de résistance n'est souvent pas réalisable du fait d'échec d'amplification et ne permet donc pas d'étudier le génotype de résistance. L'étude MULTIVIR avait montré qu'il y avait 55 % d'échec d'amplification quand la charge virale était comprise entre 51 et 500 copies /ml.[2] Parmi nos 17 patients avec LLV nous avons eu 10 échecs d'amplification (59 %).

Les raisons de cette charge virale faible sont multiples et habituellement rapportées soit à un défaut d'observance, soit à des interactions pharmacologiques responsables d'une sous exposition d'ARV, soit témoignant d'un relargage de virus à partir de site sanctuaire au moment de la prise de sang. C'est pourquoi en cas de « low level viremia » il est d'abord nécessaire de s'interroger sur l'observance et pratiquer des dosages pharmacologiques, puis corriger ces causes sans pour autant nécessairement changer le traitement antirétroviral.

Il est indiqué d'effectuer une surveillance de la charge virale de manière renforcée. Si la charge virale se rapproche du seuil de 200 copies /ml et que le patient bénéficie d'un traitement par INNTI ou INI, il est possible d'envisager un changement d'antirétroviral afin de prévenir la survenue de mutations de résistances. Ce choix se portera préférentiellement sur un IP/r.[11]

Ainsi si nous excluons dans notre analyse ces patients avec des LLV, nos échecs thérapeutiques sont encore moins fréquents et la part de l'inobservance par conséquent encore plus importante. L'analyse du devenir des patients en échec, réalisée dans le cadre d'un autre travail, sera intéressante pour proposer une conduite à tenir et surtout établir les conséquences sur cet état de faible réplication virale.

CONCLUSION

Cette étude a permis de caractériser les PVVIH en échec thérapeutique en 2014 au sein du COREVIH Centre Poitou-Charentes.

Ainsi si l'échec thérapeutique touche 4.1 % des PVVIH de notre cohorte, la raison de cet échec thérapeutique est en premier lieu l'inobservance du traitement antirétroviral et rarement la résistance virologique au traitement. L'inobservance résulte d'une part importante de précarité et de conditions socio-économiques difficiles au sein des PVVIH et plus particulièrement pour les PVVIH originaires d'Afrique. Il semble donc indispensable de renforcer l'observance de ces populations particulières au cours de leur suivi.

Il existe déjà les consultations d'observance avec les infirmières diplômées d'Etat dans un grand nombre de service. Elles doivent donc être renforcées, en y intégrant l'intervention d'une assistante sociale, afin de trouver des solutions adaptées pour l'amélioration des conditions de logement, et promouvoir l'accès à l'emploi.

La lutte contre le VIH passe par les avancées scientifiques bien évidemment mais aussi par une meilleure intégration dans la société en luttant contre la précarité qui reste très présente chez les PVVIH, nettement plus que dans la population générale.

Afin de faciliter l'observance thérapeutique il est donc indispensable de simplifier au maximum le traitement chaque fois que cela est possible. Cette simplification est nécessaire aussi bien en situation de succès thérapeutique afin de prévenir un éventuel échec qu'en situation d'échec thérapeutique quand cela est possible afin de renforcer l'observance.

ANNEXES

Figure n°3 : **SCORE EPICES**

Habitudes de vie

- Vivez-vous en couple ? OUI NON
- Bénéficiez-vous d'une assurance maladie complémentaire ? OUI NON
- Êtes-vous propriétaire de votre logement ? OUI NON
- Rencontrez-vous parfois un travailleur social ? OUI NON
- Au cours des 6 derniers mois, avez-vous eu des contacts avec des membres de votre famille autres que vos parents ou vos enfants ? OUI NON
- Y a t il des périodes dans le mois où vous rencontrez de réelles difficultés financières à faire face à vos besoins (alimentation, loyer, EDF…)? OUI NON
- En cas de difficultés, y a-t-il dans votre entourage des personnes sur qui vous puissiez compter pour vous héberger quelques jours en cas de besoin ? OUI NON
- En cas de difficultés, y a-t-il dans votre entourage des personnes sur qui vous puissiez compter pour vous apporter une aide matérielle ? OUI NON
- Vous est-il arrivé de faire du sport au cours des 12 derniers mois ? OUI NON
- Êtes-vous allé au spectacle au cours des 12 derniers mois ? OUI NON
- Êtes-vous parti en vacances au cours des 12 derniers mois ? OUI NON

Figure n°4 : **Questionnaire médical**

QUESTIONNAIRE MEDICAL

1)EPIDEMIOLOGIE

Nom (Première lettre): ..... Prénom (Première lettre):.....
Année de naissance :..... Age :.....
Code d'identification (site de suivi+ initiales + année de naissance) :
……..
Date du J0 : ...../...../.....

Sexe :

Homme ☐ Femme ☐

1 **Pays de naissance :**

.....

2 Situation matrimoniale :

En couple ☐ Seul ☐

Veuf ☐

3 Statut virologique du conjoint(e) :

Positif ☐ Négatif ☐

Inconnu ☐

4 **Enfants** : OUI ☐ NON ☐

A charge OUI ☐ NON ☐
En bas âge au pays OUI ☐ NON ☐

5 **Activité professionnelle** : OUI ☐ NON ☐

Si non,

Invalidité ☐ Retraité ☐ chômage ☐

6 **Statut social :**

CMU ☐ AME ☐ APS ☐ Carte 1 an ☐ Carte 10 ans ☐
Carte Nationale d'identité ☐ Sans ☐

Bénéficiaire d'une mutuelle complémentaire : OUI ☐ NON ☐
Bénéficiaire de l'AAH : OUI ☐ NON ☐

Conditions de logement :
Hébergement OUI ☐ AUCUN ☐

Si oui,

Logement personnel ☐ Logement d'urgence ☐ Hébergement familial ☐

Lieu de résidence : Rural ☐ Urbain ☐

Distance du logement /au centre de prise en charge :
……

Fréquence de non venue aux RDV de consultations :
……

7 **Addictions**

Tabac
OUI ☐ NON ☐ (si *OUI*, combien :.....cig/Jour et/ou ....pqt/an)

Alcool
OUI ☐ NON ☐ (si *OUI*, combien :……..)

Toxicomanie intraveineuse
OUI ☐ NON ☐
(si *OUI*, héroïne ☐ cocaïne ☐ autre ☐ : ……

Cannabis
OUI ☐ NON ☐

8 **Antécédents médicaux et chirurgicaux :**

Médical
……
……
……
Chirurgical
……
……
……

2)HISTOIRE DU VIH

Date de séropositivité VIH connue:…/……/……

Mode de contamination :
Hétérosexuel ▢ Bisexuel ▢ Homosexuel ▢

Toxicomanie Intraveineuse ▢ Materno-fœtal ▢

Transfusion ▢ Inconnu ▢ autre ▢
Infections opportunistes : ……
Zénith CV : ……copies/ml (Date ……/……/……)
Nadir CD4 : ……/mm3 (Date ……/……/……)
Classe : VIH-1 ▢ VIH-2 ▢
Sous type: ……
Génotropisme : ……..
Stade : A ▢ B ▢ C ▢

Génotype avant traitement : OUI ▢ NON ▢

Résistance virologique au moment du diagnostic : OUI ▢ NON ▢

Date de début du premier traitement antirétroviral : …. /…../……
Lequel :
.....
.....
.....
Cause et date de changement de traitement antirétroviral:

Ligne thérapeutique	Date	Molécules	Raison du changement
1			
2			
3			
4			
5			
6			

Traitement antirétroviral actuel:
.....
.....
.....
.....

Traitement prophylactique des infections opportunistes:

▢ OUI (lequel) ..... ▢ NON

Co infection(s): Syphilis ▢ Traitée ▢ Par : ……..Date …/…/…..

Hépatite B
Ag Hbs positif ▢
Ag Hbs négatif ▢
ADN Viral B positif ▢
ADN Viral B négatif ▢
Date…/…/…..

Sérologie Hépatite C Positive ▢ Négative ▢

Si positive : ARN VHC positif ▢
ARN VHC négatif ▢
Traitement effectué ▢
lequel : ……Date…/…/……
Pas de traitement effectué ▢

3) ECHEC VIROLOGIQUE (J0)

Charge virale :……copies/ml

CD4 : ……../mm3

-Génotype de résistance OUI ▢ NON ▢

INTI ▢ INNTI ▢ IP ▢ Inhibiteur d'intégrase ▢

(si génotype de résistance joindre photocopie)

Observance :

>95% ▢ 70-90% ▢ <70% ▢

Nombre de prise(s) par jour :……
Nombre de comprimé(s) par jour :……..

Effets secondaires du traitement : OUI ☐ NON ☐
Nature des effets secondaires du traitement :
……
……

Figure n°5 : **Questionnaire d'évaluation de l'observance thérapeutique**

Indiquez votre réponse en cochant la case qui correspond le mieux à votre situation

1 Ce matin, avez-vous oublié de prendre votre traitement ?
Oui Non

2 Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicaments?
Oui Non

3 Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle? Oui Non

4 Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours, votre mémoire vous fait défaut?

Oui Non

5 Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien? Oui Non

6 Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?
Oui Non

BIBLIOGRAPHIE : (36)

1 Supervie V, Costagliola D. The Spectrum of Engagement in HIV Care in France : Strengths and Gaps. 20th CROI, Atlanta 2013. Abstract1030.

2 Assoumou L, Descamps D, Yerly S et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance in treated patients with viral load &gt ; 50 copies/mL in 2009 : a French nationwide study [epub ahead of print] [Record Supplied By Publisher]. J Antimicrob Chemother 2013 ; 68 : 1400-5.

3 Gottlieb MS, Schanker HM, Fan P, Saxon A, Weisman JD, Div of Clinical Immunology-Allergy; Dept of Medicine, UCLA School of Medicine; Pozalski I, Cedars-Mt. Siani Hospital, Los Angeles; Field services Div, Epidemiology Program Office, CDC.Pneumocystis pneumoniae-Los Angeles.MMWR1981 ; 30.250-2.

4 Rapport mondial : rapport ONUSIDA sur l'épidémie mondiale de sida 2012. « ONUSIDA / JC2417F » WC 503.4 http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_with_annexes_fr.pdf consulté le 01/08/2014.

5 Rapport mondial : Rapport ONUSIDA sur l'épidémie mondiale de sida 2013. « ONUSIDA / JC2502/1/F » WC 503.6. http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_fr.pdf consulté le 01/08/2014.

6 Cazein F, Pinget R, Lot F, Pillonel J, Le Strat y, Sommen C, et al. Découvertes de séropositivité VIH et sida – France, 2003-2011. Bull Épidémiol Hebd. 2013;(28-29):333-40.

7 Base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (FHDH ANRS CO4) http://www.ccde.fr/_fold/fl-1356094501-900.pdf consulté le 04/07/2014

8 Le Vu S, Le Strat Y, Barin F, Pillonel J, Cazein F, Bousquet V, et al. Population-based HIV-1 incidence in France, 2003–08: a modelling analysis. The Lancet infectious diseases. 2010;10(10):682–7.

9 Yeni P. Éditorial. Vivre avec le VIH aujourd'hui : données nouvelles. Bull Epidémiol Hebd. 2013 ; (26-27):284

10 Lert F, Annequin M, Tron L, Aubrière C, Hamelin C, Spire B, et al., et le groupe Vespa2. Situation socioéconomique des personnes vivant avec le VIH suivies à l'hôpital en France métropolitaine en 2011. premiers résultats de l'enquête ANRS- Vespa2. Bull Epidémiol Hebd. 2013; (26-27):293-9.

11 Prise en charge médicale des Personnes vivant avec le VIH recommandations du groupe d'experts rapport 2013 sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS Ministère des affaires sociales et de la Santé Conseil national du Sida Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf consulté le 27/06/2014.

12 Lewden C, Bouteloup V, De Wit S et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 (yen) 500/mm3 compared with the general population : evidence from a large European observational cohort collaboration. Int J Epidemiol 2012 ; 41 : 433-445.

13 Cain LE, Logan R, Robins JM et al. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries : an observational study. Ann Intern Med 2011 ; 154 : 509-515.

14 Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. N Engl J Med 2009 ; 360 : 1815-1826.

15 Sterne JA, May M, Costagliola D et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1- infected patients : a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. Lancet 2009 ; 373 : 1352-1363.

16 Writing Committee for the CASCADE Collaboration.Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters. Arch Intern Med 2011 ; 171 : 1560-1569.

17 Zeng M, Southern PJ, Reilly CS et al. Lymphoid tissue damage in HIV-1 infection depletes naive T cells and limits T cell reconstitution after antiretroviral therapy. PLoS Pathog 2012 ; 8 : e1002437.

18 Evaluation de l'intérêt d'un traitement très précoce de l'infection par le VIH: Essai international START file:///C:/Users/j/Downloads/3-R%C3%A9union%20minist%C3%A8re%20ANRS%20Molina%20final%20(2).pdf consulté le 09/08/2014.

19 Donnell D, Baeten JM, Kiarie J et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy : a prospective cohort analysis. Lancet 2010 ; 375 : 2092-2208.

20 Eron JJ, Clotet B, Durant J et al. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection : 24-week results of the VIKING Study. J Infect Dis 2013 ; 207 : 740-748.

21 Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment- experienced HIV-1-infected patients in DUET-1 : 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2007 ; 370 : 29-38.

22 Lazzarin A, Campbell T, Clotet B et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment- experienced HIV-1-infected patients in DUET-2 : 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2007 ; 370 : 39-48.

23 Abrantes P, Sabatier S, Guenot C. Le score EPICES : l'indicateur de précarité des centres d'examens de l'Assurance Maladie.Rapport d'étude janvier 2005 ; 2-9521401-2-X.

24 ANRS-AC11 : RESISTANCE GROUP ; septembre 2013-version n°23 http://www.hivfrenchresistance.org/2013/Algo-sep-2013.pdf consulté le 04/08/2014

25 Landovitz RJ et al. Etude ACTG 5257, 21th CROI, 2014, abstract 85.

26 May M, Gompels M, Delpech V, porter K, post F, Johnson M, et al. Impact of late diagnosis and treatment on life expectancy in people with HIV-1: UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study BMJ 2011; 343:d6016.

27 Roussillon C, Henard S, Hardel L et al. Causes de décès des patients infectés par le VIH en France en 2010. Étude ANRS EN20 Mortalité 2010. Bull Epidemiol Hebd 2012 ; (46-47) : 541-45.

28 Recueil épidémiologique du COREVIH 2013 ; http://www.corevihcpc.fr/images/pdf/pro/epidemio/Recueilepidemio2013.pdf consulté le 16/08/2014

29 Dray-Spira R, Spire B, Heard I, Lert F and the VESPA Study Group Heterogeneous response to HAART across a diverse population of HIV-infected individuals – Results from the ANRS-EN12-VESPA Study Bull Epidémiol Hebd 2007 ; 21:S5-S1.

30 Molina-Salas Y, de las Mercedes Lomas-Campos M, Romera-Guirado FJ, Romera-Guirado MJ. Influence of migration on tuberculosis in semi urban area. Elseivier Espana ; 2014 Aug;50(8):325-31.

31 Jacomet C, Cormerais L, Peyrol F, Guiguet M, Simon A, Berland, et al. Parcours de soins des personnes vivant avec le VIH et suivies à l'hôpital en 2012. Bull Epidémiol Hebd. 2014;(24-25):422-8. http://www.invs.sante.fr/beh/2014/24-25/2014_24-25_3.html consulté le 25/09/2014

32 Delaugerre C, Gallien S, Flandre P et al. Impact of low-level-viremia on HIV-1 drug-resistance evolution among antiretroviral treated-patients. PLoS One 2012 ; 7 : e36673.

33 Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA, Gross R, Dowdy DW, Sax P, Gallant J, Mugavero M, Mills E,Giordano T Lower Pill Burden and Once-Daily Antiretroviral Treatment Regimens for HIV Infection: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Clin Infect Dis 2014;58:1297-1307.

34 Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, Taburet AM, Roquebert B, Tschope I, Katlama C, Pialoux G, Jacomet C, Piketty C, Bollens D, Molina JM, Chene G. High rate of virologic success with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: Results of the ANRS 139 TRIO trial. Clin Infect Dis. 2009 Nov 1;49(9):1441-9. doi: 10.1086/630210.

35 Taiwo B, Gallien S, Aga E et al. Antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected patients experiencing persistent low-level viremia during first-line therapy. J Infect Dis 2011 ; 204 : 515-520.

36 Li JZ, Gallien S, Do TD et al. Prevalence and Significance of HIV-1 Drug Resistance Mutations among Patients on Antiretroviral Therapy with Detectable Low-Level Viremia [In Process Citation]. Antimicrob Agents Chemother 2012 ; 56 : 5998-000.

Résumé :

Introduction : La cascade de prise en charge des patients vivants avec le VIH (PVVIH) montre qu'en France 8% des patients traités par antirétroviraux (ARV) depuis au moins 6 mois n'atteignent pas l'objectif premier d'avoir une charge virale indétectable. Nous avons donc voulu analyser les caractéristiques épidémiologiques et virologiques des PVVIH du COREVIH Centre Poitou-Charentes en échec thérapeutique.

Méthode : Nous avons conduit une étude observationnelle multicentrique, cas/Témoin au sein de 4 services de prise en charge de PVVIH du COREVIH Centre Poitou-Charentes (Poitiers, Tours, Orléans, La Rochelle) du 1er novembre 2013 au 1er Mai 2014. Les cas étaient des patients adultes traités par ARV depuis au moins 6 mois et en échec thérapeutique (défini par une charge virale > à 50 copies/ml 2 fois consécutives ou >200copies/ml une fois). Les contrôles étaient des patients adultes traités par ARV depuis au moins 6 mois et en succès thérapeutique (défini par une charge virale indétectable à moins de 50 copies/ml depuis au moins 1 an). Chaque cas était apparié à 3 contrôles vus la même semaine et par le même praticien. La cause de l'échec thérapeutique était définie comme virologique lorsque le génotype montrait au moins 2 ARV résistants (selon l'algorithme de l'ANRS) au traitement du patient, comme due à l'inobservance lorsque le génotype ne montrait pas de résistance aux ARV du patient et que les concentrations d'ARV étaient en dessous des limites de quantification, et comme inconnue ou d'origine pharmacologique lorsque la charge virale était inférieure à 200 copies/ml ou que le génotype ne montrait pas de résistance aux traitement du patient et que les concentrations d'ARV étaient suboptimales.

Résultats : Parmi les 1833 PVVIH vus pendant la période d'étude, 73 (4,1%) étaient en échec thérapeutiques. Soixante patients ont été inclus, 41/19 sex ratio, âge moyen 46,2 ans. Au moment de l'échec les patients avaient en moyenne 436 CD4/mm3 et 36 880 copies/ml de charge virale. En analyse univariée, les patients en échec thérapeutique étaient plus jeune (cas =46.2 ans [17-75] témoins= 49.7 [20-75]; p = 0.06), plus souvent d'origine Africaine (cas=30 % témoin= 18,3 %; p = 0.08), avec un contexte socio-économique précaire (cas= 52.5 % témoin= 35 %; p = 0.009). La cause de l'échec thérapeutique était l'inobservance thérapeutique dans 53.3%, pharmacologiques ou inconnue dans 32% et liée à une résistance dans 15%. Parmi les 42 génotypes obtenus, la résistance à au moins un ARV par Classe thérapeutique était observée chez 59.5 % des PVVIH. Le risque de transmission d'un virus résistant était de 2.4 %.

Conclusion : Dans notre cohorte, l'échec thérapeutique était plus fréquent chez les patients jeunes, précaires et originaires d'Afrique, et l'inobservance des ARV était la principale cause. Pour améliorer la cascade de prise en charge et notamment le pourcentage de patients indétectables sous ARV, nous devons renforcer l'observance de nos patients mais aussi renforcer la prise en charge sociale.

Mots clés : VIH, antirétroviraux, inobservance thérapeutique, échecs virologiques, résistances virologiques.

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et

de Pharmacie

SERMENT

⌘⌖⌘⌖⌘

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

⌘⌖⌘⌖⌘

Résumé :
Introduction : La cascade de prise en charge des patients vivants avec le VIH (PVVIH) montre qu'en France 8% des patients traités par antirétroviraux (ARV) depuis au moins 6 mois n'atteignent pas l'objectif premier d'avoir une charge virale indétectable. Nous avons donc voulu analyser les caractéristiques épidémiologiques et virologiques des PVVIH du COREVIH Centre Poitou-Charentes en échec thérapeutique.
Méthode : Nous avons conduit une étude observationnelle multicentrique, cas/Témoin au sein de 4 services de prise en charge de PVVIH du COREVIH Centre Poitou-Charentes (Poitiers, Tours, Orléans, La Rochelle) du 1er novembre 2013 au 1er Mai 2014. Les cas étaient des patients adultes traités par ARV depuis au moins 6 mois et en échec thérapeutique (défini par une charge virale > à 50 copies/ml 2 fois consécutives ou >200copies/ml une fois). Les contrôles étaient des patients adultes traités par ARV depuis au moins 6 mois et en succès thérapeutique (défini par une charge virale indétectable à moins de 50 copies/ml depuis au moins 1 an). Chaque cas était apparié à 3 contrôles vus la même semaine et par le même praticien. La cause de l'échec thérapeutique était définie comme virologique lorsque le génotype montrait au moins 2 ARV résistants (selon l'algorithme de l'ANRS) au traitement du patient, comme due à l'inobservance lorsque le génotype ne montrait pas de résistance aux ARV du patient et que les concentrations d'ARV étaient en dessous des limites de quantification, et comme inconnue ou d'origine pharmacologique lorsque la charge virale était inférieure à 200 copies/ml ou que le génotype ne montrait pas de résistance aux traitement du patient et que les concentrations d'ARV étaient suboptimales.
Résultats : Parmi les 1833 PVVIH vus pendant la période d'étude, 73 (4,1%) étaient en échec thérapeutiques. Soixante patients ont été inclus, 41/19 sex ratio, âge moyen 46,2 ans. Au moment de l'échec les patients avaient en moyenne 436 CD4/mm3 et 36 880 copies/ml de charge virale. En analyse univariée, les patients en échec thérapeutique étaient plus jeune (cas =46.2 ans [17-75] témoins= 49.7 [20-75]; p = 0.06), plus souvent d'origine Africaine (cas=30 % témoin= 18,3 %; p = 0.08), avec un contexte socio-économique précaire (cas= 52.5 % témoin= 35 %; p = 0.009). La cause de l'échec thérapeutique était l'inobservance thérapeutique dans 53.3%, pharmacologiques ou inconnue dans 32% et liée à une résistance dans 15%. Parmi les 42 génotypes obtenus, la résistance à au moins un ARV par Classe thérapeutique était observée chez 59.5 % des PVVIH. Le risque de transmission d'un virus résistant était de 2.4 %.
Conclusion : Dans notre cohorte, l'échec thérapeutique était plus fréquent chez les patients jeunes, précaires et originaires d'Afrique, et l'inobservance des ARV était la principale cause. Pour améliorer la cascade de prise en charge et notamment le pourcentage de patients indétectables sous ARV, nous devons renforcer l'observance de nos patients mais aussi renforcer la prise en charge sociale.
Mots clés : antirétroviraux, inobservance thérapeutique, échecs virologiques, résistances virologiques, VIH.