

Académie d'Orléans –Tours

Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2015-2016

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat
de
Médecine Interne,

Par

GOUPIL DE BOUILLÉ, Jeanne
Née le 29/06/1986 Paris (75)

Présentée et soutenue publiquement le 22 avril 2016

OBSERVANCE ET RÉPLICATIONS VIRALES FAIBLES CHEZ LES PATIENTS VIVANT AVEC
LE VIH :
L'étude ADHELOW.

Jury

Président du Jury: Monsieur le Professeur Louis Bernard, PU-PH, Chef de service de Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Tours

Membres du jury: Monsieur le Professeur Francis Barin, PU-PH, Service de Virologie, CHU de Tours
Monsieur le Professeur François Maillot, PU-PH Chef de Service de Médecine Interne, CHU de Tours
Monsieur le Professeur Emmanuel Rush, PU-PH Chef de service d'information médicale, Epidémiologie et Economie de la Santé, CHU de Tours
Monsieur le Docteur Guillaume Gras, PH, Maladies infectieuses et Tropicales, CHU de Tours.

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Professeur Henri MARRET

ASSESEURS

Professeur Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Professeur Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Professeur Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Professeur François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Professeur Philippe ROINGEARD, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Professeur André GOUAZE - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Professeur Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Catherine BARTHELEMY
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Philippe BOUGNOUX
Professeur Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Yvon LEBRANCU
Professeur Elisabeth LECA
Professeur Etienne LEMARIE
Professeur Gérard LORETTE
Professeur Michel ROBERT
Professeur Alain ROBIER

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – P. BEUTTER – C. BINET – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – G. GINIES – B. GRENIER – A. GOUAZE – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – G. LEROY – Y. LHUINTRE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – J.C. ROLLAND – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – J. THOUVENOT – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique	Cardiologie
	BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
MM.	BARON Christophe	Immunologie
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
	BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne, gériatrie
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
	DUCLUZEAU Pierre-Henri	Médecine interne, nutrition
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
	EHRMANN Stephan	Réanimation d'urgence
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
	GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
	HANKARD Régis	Pédiatrie
	HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, gériatrie
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
	MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie

	MAILLOT François.....	Médecine interne, gériatrie
	MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
	MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
Mme	MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénérologie
MM.	MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
Mme	MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MM.	MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
	ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
	PAGES Jean-Christophe.....	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique.....	Réanimation médical, médecine d'urgence
	PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean.....	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
	ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
	RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
	SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique.....	Radiologie et imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick.....	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénérologie
	VELUT Stéphane.....	Anatomie
	VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
	WATIER Hervé.....	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	LEBEAU Jean-Pierre
Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	MALLET Donatien.....	Soins palliatifs
	POTIER Alain.....	Médecine Générale
	ROBERT Jean.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
M.	BAKHOS David.....	Physiologie
Mme	BERNARD-BRUNET Anne.....	Cardiologie
M.	BERTRAND Philippe.....	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
Mmes	BLANCHARD Emmanuelle.....	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
M.	BOISSINOT Éric.....	Physiologie
Mme	CAILLE Agnès.....	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
M.	DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
Mmes	DOMELIER Anne-Sophie.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	DUFOUR Diane.....	Biophysique et médecine nucléaire
	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	GATAULT Philippe.....	Néphrologie
Mmes	GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
	GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MM.	HOARAU Cyrille.....	Immunologie
	HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques

MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
	PLANTIER Laurent	Physiologie
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
MM.	SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénérologie
	TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

MAITRES DE CONFERENCES

Mmes	AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
Mme	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M.	IVANES Fabrice.....	Cardiologie
----	---------------------	-------------

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

M.	BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	CHARBONNEAU Michel.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	COURTY Yves.....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	GRANDIN Nathalie	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
MM.	KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
	LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
Mme	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
	MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
	RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
Mme	RIO Pascale	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1069
M.	SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
-----	------------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition 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

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Louis Bernard, Chef de service de Maladies Infectieuses et Tropicales. Merci d'avoir accepté de présider ce Jury, de m'avoir encouragée dans ce projet qui comme vous le savez me tenait à cœur. Vos connaissances, votre dynamisme, votre équipe, votre sympathie, mais aussi votre disponibilité sont un exemple pour moi.

A Monsieur le Professeur François Maillot, Chef de service de Médecine Interne. Merci pour votre écoute bienveillante et ce depuis le début jusqu'à la fin de mon internat ; Merci d'avoir cultivé mon envie de rester profondément interniste. Je suis fière d'appartenir aux dernières générations Infectio-Internistes.

A Monsieur le Professeur Francis Barin, Professeur de Virologie. Merci de juger mon travail au regard de votre connaissance experte du VIH, sujet de recherche qui m'intéresse tant.

A Monsieur le Professeur Emmanuel Rush, Chef de service d'information médicale, Epidémiologie et Economie de la Santé. Merci d'avoir accepté d'être membre de mon Jury. La participation d'un représentant de Santé Publique, discipline que je compte bien continuer à explorer par la suite était très importante pour moi.

A Monsieur le Docteur Guillaume Gras (1), Praticien hospitalier dans le service de Maladies Infectieuses. Merci de m'avoir emmenée dans ce projet pour lequel j'ai vraiment eu plaisir à travailler. Pour tes connaissances, tes conseils toujours avisés et ton écoute si attentionnée. Merci pour cette facilité déconcertante avec laquelle tu convertis les problèmes en solutions.

A Marion, Merci pour ton immense travail et cette parfaite entente. Je ne pouvais pas imaginer mieux comme partenaire ADHELOW.

Au Docteur Grammatico-Guillon et Jean pour leur précieuse aide pour les statistiques.

Aux TEC du COREVIH de Tours, Orléans, Poitiers, La Rochelle d'une efficacité optimale !

Aux Patients, nous ayant accordé leur confiance pour cette étude.

Aux Pharmaciens des CHUS de Tours, Poitiers et Orléans. Au Docteur Barin. A la motivation des pharmaciens d'officines ayant accepté de participer à l'étude.

Aux Médecins m'ayant enseigné l'infectiologie. A l'équipe de Cayenne (ASCHAR comprise), d'Orléans. Aux docteurs Maakaroun, Chaussade, Olgieska, Bastides. Particulièrement au Professeur Demar, modèle d'admiration pour moi, pour son fidèle soutien malgré les 10 000 km. Au Docteur Hocqueloux.

Aux jeunes infectiologues, amis maintenant, Antoine, Carole, Karl (2), Sophie. Rencontres mémorables, et si motivantes. A nos discussions Cryptococcose sur une pirogue à Oyapock ou PrEP autour d'un Bourgueil place plumereau...

A l'équipe Tourangelle de Médecine interne, ma deuxième famille en Médecine.

Aux **Infirmières, Infirmiers, Secrétaires**, avec qui j'ai joyeusement travaillé au cours de mon internat.

Mais également ...A tout ceux qui ont la chance de me supporter en dehors de la médecine.

Aux Tourangeaux, Benjamin (3) et Eric (4) fidèles confidents depuis la Source. Clairelyne (5) Elisa (1), Guillaume, Hélène (6), Jessica, Juliette (6), Ines, Manu (7), Olivier, Perrine (7), Stéphanie (8), Walid (7).

A, Jérôme, Margaux, Mc, Mathilde, Maxime, Natalia, Nicolas, Marie-No, Norbert, Etienne (9) Appelez-le (10) comme vous voulez. Douze ans plus tard, il est toujours là. Quelques chemins parcourus depuis Saint-Aubin ; De Saint Pierre, jusqu'à San Francisco, dans la poudreuse ou dans les tempêtes... Que d'histoires mémorables. Merci d'avoir rendu la médecine si fraternelle.

A Laurène(11), Eleanor, Laura (12), Manon, Anaïs, Yola. A l'école primaire du 98, Au collège d'Octave Gréard. Quand je disais déjà que je voulais être médecin. Le partage de vos vies, de vos valeurs, de vos talents me sont essentiels.

A ma famille, mon plus inconditionnel soutien. Assurément ma plus grande force. Merci de n'avoir jamais douté. A la Pavée team, première et deuxième génération.

Maman, Marie, Loulou, Arthur, Victor, Grand-père.

A Papa,

De m'avoir mise sur le chemin de cette vocation.

ReMerciographie.

Pour être Evidence Based Medicine.

Sélection d'une littérature avec un impact factor de grand soutien.

1. TEDX Tours. Disponible sur: <http://www.tedxtoours.com>
2. Prophylaxie pré-exposition (PrEP). Disponible sur: http://www.cns.sante.fr/IMG/pdf/experts-vih_prep2015.pdf
3. Laissez-moi danser -Dalida - vidéo Dailymotion [Internet]. Dailymotion. Disponible sur:[ttp://www.dailymotion.com/video/x1xeye_laissez-moi-danser-dalida_music](http://www.dailymotion.com/video/x1xeye_laissez-moi-danser-dalida_music)
4. Baxter Dury. In: Wikipédia [Internet]. 2016 Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Baxter_Dury&oldid=123966727
5. JEANNEMASENVRAI VIDEOS. JEANNE MAS - EN ROUGE ET NOIR (1986) [Internet]. Disponible sur: https://www.youtube.com/watch?v=ajVF_BFOa-0
6. Om mani padme hum. In: Wikipédia [Internet]. 2016 Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Om_mani_padme_hum&oldid=124120436
7. FlyingDoctor1988. Tom Tom Club On, On, On, On... & Booming and Zooming [Internet]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=QhlmOM72f5A>
8. Ha Ha! [Internet]. Pinterest. Disponible sur: <https://www.pinterest.com/pin/390054017697872895/>
9. Chill Masters. THYLACINE - Piany Piano [Internet]. Disponible sur <https://www.youtube.com/watch?v=X7U2KShYpWY>
10. Le CREW. Disponible sur: <https://fr.wiktionary.org/wiki/crew>
11. Transparency International. In: Wikipedia, the free encyclopedia [Internet]. 2016Disponible sur:https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Transparency_International&oldid=7138818 52
12. Grand Soleil. Grand Soleil - Indian Poem [Internet]. Disponible sur:<https://www.youtube.com/watch?v=UtHMJNg54uk>

RESUMÉ

Observance et répliquions virales faibles chez les patients vivant avec le VIH: L'étude ADHELOW.

Introduction : Les répliquions virales faibles RVF (charge virale entre (cv) 50-500 cp / mL) des patients vivant avec le VIH (PVVIH) sont associées à un risque accru d'échec virologique. Les attitudes thérapeutiques face à ces RVF ne sont pas clairement définies. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'association entre une observance non optimale et la survenue de RVF.

Patients et Méthodes : L'étude ADHELOW est une sous étude sur 4 centres hospitaliers de la cohorte prospective régionale ECHEC s'intéressant au PVVIH en échec virologique (cv>50 cp / ml). L'étude ADHELOW a sélectionné chez ces patients en échec les patients en RVF (≥ 2 cv entre 50-500 cp / ml) de 2013-2015. Les patients en RVF ont été appariés sur l'âge et le sexe à 3 témoins en succès virologique (cv <50cp/ml). L'observance a été évaluée en 2 classes ($\geq 80\%$; $<80\%$) par la délivrance de médicaments en pharmacie sur une période d'un an.

Résultats : Soixante patients ont été inclus (15 RVF et 45 témoins). L'âge moyen était de 50,8 ans, le sexe ratio homme / femme de 14, le taux moyen de CD4 à l'inclusion de 794/ mm³, le temps moyen de suivi VIH de 155,68 mois et le score EPICES moyen de 42,9. Le traitement comprenait des antirétroviraux de type non nucléosidiques (INNTI) pour 62,2% des patients. En analyse univariée, l'observance était significativement plus faible pour les patients en RVF (observance $<80\%$ de 53,3 % versus 6,7 %, $p=0,0003$). Un score EPICES $>40,2$ était plus fréquemment retrouvé chez les patients en RVF 60% vs 24,4 % ($p=0,011$). En analyse multivariée, après ajustement sur l'âge, le sexe, une observance inférieure à $<80\%$ était associée aux RVF avec un OR 31,5(CI 95% [4,54-218,7], $p= 0,0005$) ainsi qu'un score EPICES $>40,2$ OR 11,00 (CI 95% [1,87-218,70], $p= 0,008$).

Conclusion : Les réels épisodes de RVF sont rares. Malgré un effectif faible, une observance non optimale est fortement associée aux RVF. Le renforcement de l'observance apparaît comme une mesure essentielle dans la prise en charge des PVVIH avec RVF.

ABSTRACT

Association Between Low-level HIV Viremia and low adherence :

ADHELOW study.

Background: Persistent low-level HIV viremia (LLV) (50-500 cp/mL) has been associated with increased risk of virological failure. The optimal management of patients experiencing LLV remains unclear. Relationship between low adherence and LLV is frequently mentioned but has not been fully investigated. The aim of the study was to assess the association between poor adherence and persistent LLV.

Methods: The ADHELOW study is a sub-study from the ECHEC cohort of HIV-infected adults with virological failure (>50 cp/mL). Patients were recruited during 2013-2015 from 4 French tertiary care centers. Patients with LLV (i.e., ≥ 2 viral load between 50-500 cp/ml) were selected and matched with 3:1 controls with virological suppression according to sex and age. The adherence rate was evaluated by pharmacy refill medicines dispensing over one year (in 2 classes $\geq 80\%$; $< 80\%$).

Results: Overall, 60 patients were included (15 LLV and 45 controls): mean age =50.8 years, sex ratio M/F = 14. Mean baseline CD4 count was 794 /mm³, mean time since HIV diagnosis was 155,7 months, and mean score EPICES was 42,9. Antiretroviral therapy (ART) was based on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) in 62,2% of patients.

In univariate analysis, adherence was significantly lower for LLV patients, (adherence < 80%: 53,3% vs 6,7%, $p=0.0003$) and an EPICES score >40,2 more frequent 60% vs 24,4 % ($p=0,011$). In multivariate analysis, after adjustment for age, sex, adherence lower than 80% and an EPICES score >40,2 was significantly associated with LLV, OR 31,5 (CI 95% [4,54-218,7], $p=0,0005$) ; OR 11,00 (CI 95% [1,87-218,70], $p=0,008$). respectively.

Conclusions : Despite our small sample size, low pharmacy refill adherence is strongly associated with LLV. Therefore, we believe that enhancing adherence counseling should be the main step to implement in this setting.

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucélique

ANRS : Agence nationale de recherche sur le sida

CCTIRS : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé

CES : Centre examen de santé

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CHR : Centre hôpital-régional

CH : Centre hospitalier

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

CV : Charge virale

Cp/ml : copies/millilitres :

EPICES score : Evaluation Précarité et des inégalités de santé pour les CES

GSS : Genotypic sensitivity score

INNTI : Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

NNRTI Non-nucleoside reverse transcriptor inhibitor

RVF : Réplication virale faible

RVTF : réplication virale très faible

SD : Standard deviation

VIH : Virus immunodéficience humaine

TEC : Technicien étude clinique

TABLES DES MATIERES

1	INTRODUCTION	13
2	MATERIELS ET METHODES	14
2.1	LA COHORTE ECHEC.	14
2.2	L'ETUDE ADHELOW : UNE SOUS ETUDE DE LA COHORTE ECHEC.....	15
2.2.1	<i>Sélection des patients</i>	15
2.3	MODE DE RECUEIL DES DONNEES.....	15
2.3.1	<i>Données socio-démographiques, cliniques et psychosociales.</i>	15
2.3.2	<i>Evaluation de l'observance</i>	16
2.3.3	<i>Données virologiques</i>	16
2.4	CONSIDERATION ETHIQUES	16
2.5	ANALYSE STATISTIQUE.	17
3	RESULTATS	17
3.1	CARACTERISTIQUES DES PATIENTS.....	18
3.1.1	<i>Caractéristiques cliniques et socio-démographiques</i>	18
3.1.2	<i>Caractéristiques immuno-virologiques</i>	18
3.1.3	<i>Traitement.</i>	18
3.2	ANALYSE UNIVARIEE	19
3.3	ANALYSE MULTIVARIEE.	19
4	DISCUSSION.	19
5	CONCLUSION	22
7	ILLUSTRATION	27
7.1	SCHEMA DE L'ETUDE.	28
7.2	TABLEAU I CARACTERISTIQUES DES 60 PATIENTS, COMPARAISON EN ANALYSE UNIVARIEE.....	29
7.3	TABLEAU II : RESULTATS DE L'ANALYSE MULTIVARIE.....	30
8	ANNEXE	31
8.1	ANNEXE I : COURRIER ADRESSE AUX PHARMACIENS.	31
8.2	ANNEXE II : DOCUMENT EXPLICATIF ADRESSE AUX PHARMACIENS.	32
8.3	ANNEXE III : NOTE D'INFORMATION POUR LES PATIENTS.	33

1 INTRODUCTION

Trente années après la découverte du VIH, l'épidémie reste un problème de santé publique mondial touchant de manière inégale les différents pays. Dans les pays occidentaux, l'espérance de vie des personnes vivant avec le VIH approche celle de la population générale, à la condition d'une observance optimale. L'observance représente actuellement un défi thérapeutique majeur pour les médecins et les soignants. Afin de faciliter la prise médicamenteuse, les traitements se sont simplifiés. Les thérapies des années 90 imposant une prise médicamenteuse toutes les 4 heures(1) ont été remplacées par la prise unique journalière. L'ère des trithérapies laisse progressivement place à la bithérapie, dans une optique d'allègement thérapeutique(2,3). Néanmoins, l'objectif du traitement antirétroviral reste le même. Il repose sur la suppression de la réplication virale afin de limiter les morbidités, la transmission du virus et de favoriser une restauration immunitaire. Une charge virale (CV) indétectable (CV < 50 cp/ml) représente donc un des piliers fondamentaux du succès thérapeutique.

Les réplifications virales faibles (RVF) se situent entre succès (CV < 50 cp/mL) et échec virologique (CV > 200 cp /ml). Elles constituent un enjeu thérapeutique majeur car elles exposent au risque d'échec virologique.(4,5). Quand elles surviennent, un génotype de résistance doit être systématiquement demandé mais ils ne sont bien souvent pas réalisables du fait d'un échec d'amplification. (6)

Les RVF soulèvent encore de nombreuses questions quant à leurs définitions, leurs étiologies et l'attitude thérapeutique à adopter.

- Les **définitions** des RVF varient selon les études. La borne supérieure choisie, peut s'étendre de 200 cp/ml jusqu'à 1000 cp/ml (7)(8). La borne inférieure est également variable, le plus souvent à 50 cp/mL mais certains abaissent ce seuil jusqu'à 1 cp/mL (7). Les RVF (plusieurs charges virales détectables) sont à distinguer du « blip » (un événement virologique unique isolé de détectabilité (>50cp/ml) ce qui n'est pas toujours constaté dans la littérature. Cette variabilité de définitions malheureusement ne permet pas la comparaison des résultats des différentes études. (7)

- Plusieurs **hypothèses** sont avancées pour expliquer l'origine de ces RVF. La présence de variants virologiques minoritaires et les phénomènes de compartimentalisation (9) (10) ont été évoqués. Le rôle d'autres facteurs tels que le Génotypic Sensitivity Score (GSS), les

interactions médicamenteuses a été clairement démontré. Le rôle de l'observance semble probable. (11).

- Ces interrogations transparaissent à travers les **recommandations** des experts français et internationaux(12)(13).Face à ces virémies faibles, le choix est laissé au clinicien : soit à l'intensification avec une molécule à barrière génétique élevée, soit à une modification de traitement, soit à un renforcement de l'observance. De toutes ces possibilités, renforcer l'observance représente la solution « la moins invasive ».

Peu d'études ont évalué le rôle de l'observance dans ces répliquions RVF. L'intérêt principal de ces RVF porte essentiellement sur leur implication dans la survenue de résistance virologique. (14) L'observance est souvent analysée comme un biais de confusion de la survenue de résistance mais n'est pas évaluée objectivement.

Il existe différents moyens d'évaluer l'observance : auto-questionnaires (lié à la mémoire du patient et risque de conformisme social), dosages plasmatiques (ne rend compte que des 3 à 4 jours précédant le prélèvement), piluliers électroniques (précis sur une longue période de suivi mais coûteux), délivrance des médicaments via la pharmacie. La délivrance des médicaments apparaît comme une mesure fiable permettant de s'affranchir du biais de conformisme social des auto-questionnaires. (15,16) Elle permet une évaluation à grande échelle, sans intervention, rétrospective sur une longue durée.

L'objectif de l'étude ADHELOW était d'évaluer le lien entre observance et RVF. Les objectifs secondaires étaient de déterminer les facteurs associés aux RVF.

2 MATERIELS et METHODES

2.1 La cohorte ECHEC.

La cohorte ECHEC est une cohorte multicentrique observationnelle, coordonnée par le COREVIH Centre Poitou Charentes dans les centres hospitaliers (La Rochelle, Orléans, Poitiers, Tours) de 2013 à 2015.

Après consentement, les patients étaient inclus selon les critères suivants :

- 2 charges virales consécutives supérieures à 50 copies/mL
- Âge > à 17 ans
- Sous antirétroviraux depuis plus de 6 mois

Chaque patient inclus était apparié à 3 patients en succès virologique puis suivis pendant 12 mois. L'objectif était de déterminer les facteurs associés avec l'échec virologique.

2.2 L'étude ADHELOW : une sous étude de la cohorte ECHEC

L'étude ADHELOW a été divisée en deux phases : une phase transversale et une phase longitudinale. La phase transversale a permis une pré-inclusion des cas et des témoins grâce à une première charge virale. La phase longitudinale s'est intéressée aux paramètres d'observance et de suivi virologique sur un an.

Deux groupes de patients ont été inclus : un groupe « cas » en RVF et un groupe de patients en succès virologique « témoins ».

2.2.1 Sélection des patients

2.2.1.1 Critères d'inclusion des cas ADHELOW

Les cas inclus étaient les patients présentant au cours du suivi de 12 mois une RVF définie par au **moins 2 charges virales entre 50 et 500 cp/ml** à au moins deux mois d'intervalle.

2.2.1.2 Critères d'inclusion des témoins.

Les témoins inclus étaient en **succès thérapeutique** (toutes les CV < 50 copies/mL) sur l'année de suivi et appariés sur l'âge (par décennies) et le sexe.

2.2.1.3 Critères d'exclusion.

Les patients suivants ont été exclus :

- aucun antirétroviral retiré dans la pharmacie désignée
- refus de participation des pharmaciens
- changement de centre de suivi
- les patients mentionnant retirer leurs médicaments dans « plusieurs officines » sans autres précisions (réponse s'apparentant à un refus de participation)

2.3 Mode de recueil des données

2.3.1 Données socio-démographiques, cliniques et psychosociales.

Les données cliniques ont été recueillies grâce à l'aide d'un questionnaire médical par les Techniciens d'Etude Clinique (TEC) en collaboration avec les cliniciens de chaque centre du

COREVIH, sur la base d'une file active rétrospective ou consultation des données Nadis/Domevih.

Les données suivantes ont été recueillies :

- **Âge, sexe, origine géographique, comorbidités, addictions**
- **VIH** : mode de contamination, durée de suivi du VIH, sous-type du VIH, résistance virologique au début de l'étude, nadir de CD4, zénith de charge virale
- **Traitement antirétroviral** : nombre de lignes de traitement antirétroviral, présence d'antirétroviraux de type de « non nucléosidique » (INNTI) dans le traitement, nombre de comprimés par jour.

Un questionnaire rempli avec l'aide du patient permettait le calcul du score EPICES (11 questions tenant compte de déterminants matériels et psychosociaux de précarité).

2.3.2 Evaluation de l'observance

Lors de la visite à un an de suivi, un auto questionnaire était remis et relevait les coordonnées de la pharmacie qui leur avait délivré les antirétroviraux au cours de l'année. Une fois l'information recueillie, un courrier explicatif de l'étude était envoyé aux pharmacies désignées. Elles ont été ensuite contactées afin de connaître le nombre de comprimés d'antirétroviraux retirés par le patient sur l'année.

L'observance a été évaluée par le **nombre de comprimés retirés** par rapport aux nombres de comprimés **prescrits** sur la durée de suivi.

2.3.3 Données virologiques

Toutes les charges virales prescrites au cours de l'année ont été recueillies. Les charges virales ont été mesurées à Tours à l'aide d'Abott® Real Time PCR ; à Poitiers et Orléans à l'aide de Cobas TaqMan HIV 1-Test, version 2.0, Roche ®.

2.4 Considération Ethiques

L'étude a été conduite conformément à la Loi informatique et libertés du 6 janvier 1978.

Toutes les données recueillies étaient non identifiantes, chaque patient portant un code d'identification. L'étude a été approuvée par la consultation du **CCTIRS** (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé) et

de la **CNIL** (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés). L'étude a été expliquée par le médecin investigateur au patient et une lettre d'information lui a été remise.

Tout patient participant à l'étude pouvait à tout moment exercer ses droits d'accès et de rectification des informations le concernant auprès de son médecin pendant la durée de l'étude.

2.5 Analyse statistique

Les données quantitatives sont exprimées en moyenne et écarts types (moyenne \pm SD) et les données qualitatives sont exprimées en fréquences (%). Le test du Chi deux ou le test exact de Fisher ont été utilisés pour comparer les variables qualitatives. Les moyennes des variables continues ont été comparées en utilisant le test t (paramétrique). La signification statistique a été définie comme $p < 0,05$. La variable observance a été étudiée en 2 catégories (<80% et >80%) ; le score EPICES en 2 catégories (< 40,2 ou \geq 40,2)

Afin de déterminer les facteurs associés à la survenue de RVF, une **analyse univariée** a été réalisée, incluant les variables sexe, âge, score EPICES, toxicomanie, coinfections hépatites B et C, mode de contamination, durée de suivi VIH, présence de non nucléosidiques dans le régime antirétroviral, résistance virologique documentée dans le dossier du patient, lignes de traitement, zénith de charge virale, CD4 à l'inclusion, nadir de CD4. Secondairement, les variables observance, sexe, âge, score EPICES ont été testées dans une **analyse multivariée**. Les rapports de cotes ou odd-ratios (OR) et les intervalles de confiance à 95% (IC 95%) ont été calculés.

3 RESULTATS

Lors de la phase transversale, **44 patients** de l'étude ECHEC ont été identifiés comme ayant une charge virale entre 50 et 500 cp/ml et ont été pré-inclus dans l'étude ADHELOW et appariés sur l'âge et le sexe à 3 témoins correspondants, soit **132 patients**.

Lors de la phase longitudinale, sur les 44 patients, 15 (34%) étaient désormais en succès virologique (\geq 2 CV < 50 copies/mL), 7 (15,9%) en **échec virologique** (CV > 500 copies/mL), 2 ont été **perdus de vue**, 2 prenaient leurs médicaments dans « **différentes pharmacies** », 1 patient a retiré son **consentement** et 1 autre a été **hospitalisé** incluant un biais dans l'évaluation de l'observance. Au total, 15 cas restants ont pu être appariés à **45 témoins**.

Un changement d'antirétroviraux a été réalisé chez 9 (60%) des 15 cas devenus indétectables, 4 (57%) des 7 cas passés en échec et chez 2 (13%) des 15 cas.

3.1 Caractéristiques des patients

Toutes les caractéristiques sont détaillées dans le **tableau I**.

3.1.1 Caractéristiques cliniques et socio-démographiques

L'âge moyen des patients en RVF était de 49,4 ans (SD=12) et de 50,5 ans (SD=11,2) pour les témoins ($p=0,76$). Le sexe ratio homme/femme était de 14 ($p=1$). Le score EPICES était significativement plus élevé (marqueur d'une grande précarité) pour les RVF 41,7 (SD=1,5) versus 28,6 (SD=2,5), ($p=0,01$). Le mode de contamination était homosexuel pour 7 des cas (46,7%) et 22 des témoins (48,9%) sans différence significative ($p=0,99$). Il y avait 2 co-infections hépatite B (13,3%), 1 hépatite C (6,7%) parmi les RVF et respectivement 3 (6,7%) et 4 (8,9%) parmi les témoins sans différence significative ($p=0,31$) et ($p=1$). Le mode de contamination par toxicomanie était retrouvé chez un témoin seulement ($p=1$).

3.1.2 Caractéristiques immuno-virologiques

La durée moyenne de suivi pour le VIH était de 177,9 mois (SD =110,1) pour les RVF et de 148 (SD=91) pour les témoins ($p=0,36$). Pour les RVF et les témoins, les CD4 à l'inclusion étaient respectivement de 487,5/mm³ (SD=260,8) et de 674,3(SD=282,9) ($p=0,03$) ; les nadir de CD4 de 211/mm³ (SD=161,2) et de 194,6 (SD=165,9) ($p=0,73$), le zénith de CV de 6,3 log (SD= 6,7 log) et de 5,5 log (SD=5,5) ($p=0,3$). La présence de résistance virologique documentée dans le dossier du patient lors de l'inclusion était retrouvée chez 4 (22,2%) des témoins et chez aucun cas (0%)($p=0,27$).

Le sous type majoritaire parmi les RVF était le B soit 9 patient (60%). Il était représenté chez 15 des témoins (33,3%).

3.1.3 Traitement

Pour les RVF et les témoins, le nombre de ligne de traitement était respectivement de 6,3 (SD=5,4) et 4,6 (SD=4,3) $p=0,30$. Le nombre de comprimés pris par jour était de 3,1 (SD=1,7) pour les RVF versus 2,2 (SD=1,2) $p=0,07$ pour les témoins. Le traitement comprenait des

antirétroviraux de type non nucléosidique (INNTI) pour 53,3% des RVF et 41,6% des témoins sans différence significative ($p=0,55$).

3.2 Analyse univariée : Étude de l'observance

En analyse univariée, une observance inférieure à <80% était significativement associée aux patients du groupe RVF (observance <80% : 53,3% vs 6,7%, $p=0,0003$)

L'observance moyenne parmi les cas était de 63,5% (SD=37,4%) et de 94,1% (SD=10,7%) parmi les témoins ($p=0,007$).

Un score EPICES > 40,2 (60% vs 24,4%, $p=0,0114$) était également associé aux RVF.

Au total, trois CHU disposant de pharmacies (Tours, Orléans, Poitiers) et 105 officines de villes ont été contactées.

3.3 Analyse multivariée

Les résultats sont présentés dans le **tableau II**.

En analyse multivariée, après ajustement sur l'âge et le sexe, l'observance <80% restait significativement associée aux patients en RVF : OR 31,50 (CI 95% [4,53-218,70], $p=0,0005$), le score EPICES > 40,2 était également un facteur de risque de RVF : OR 11,00 (CI 95% [1,87-64,68], $p=0,008$). Le sexe : OR : 5,28 (CI 95% [0,14-196,64], $p=0,37$) et l'âge : OR 1,00 (CI 95% [0,94-1,07]), $p=0,93$ n'étaient pas associés.

4 DISCUSSION

Les réels épisodes de réplication virale faible sont rares (15 épisodes sur 4 centres hospitaliers prenant en charge 2600 PVVIH). Malgré un effectif restreint, l'étude ADHELOW suggère une forte association entre observance non optimale (inférieure à 80%), précarité sociale (score EPICES >40,2) et réplication virale faible. Ces résultats significatifs lors des analyses univariée et multivariée concordent avec les études préalables.

Des études évaluant **les facteurs associés à la survenue de RVF** avaient déjà mis en évidence une association entre observance et RVF, le plus souvent à l'aide d'auto-questionnaires évaluant le nombre de comprimés oubliés. (17)(18). L'évaluation de l'observance par auto-questionnaires comporte de nombreux biais (mémoire, conformisme social) et, comparé aux autres méthodes, a montré ses limites. La mesure de l'observance par la délivrance de

médicaments dans les pharmacies est une mesure fiable ; les publications récentes soulignent sa supériorité aux auto-questionnaires, aux dosages médicamenteux ainsi qu'au comptage inopinés de médicaments(19)(20)(16)(15)(21)(22)(23)(24).La cohorte REACH s'était également intéressée à l'observance par le comptage (11)(25) inopiné de médicaments dans les piluliers de PVVIH sans abris participant à un programme d'accès aux soins à San Francisco. Les résultats révélèrent qu'une diminution d'observance de 5% était associée à un risque majoré de développer des RVF d'environ 10%. (11)L'observance évaluée dans cette étude correspondait à celle des trois mois précédents l'épisode de RVF.

Une autre étude menée sur cette même cohorte indiquait que l'observance des deux mois précédent une RVF était significativement associée aux RVF alors que l'observance du mois précédent le RVF ne l'était pas(25). La question de la **durée d'étude d'observance** apparaît donc essentielle. L'étude ADHELOW avec un recueil de l'observance s'étendant sur une année complète est, à notre connaissance, l'étude ayant la plus longue durée d'évaluation de l'observance dans les RVF. Par ailleurs, les patients inclus sont représentatifs des PVVIH. L'existence d'une association entre précarité sociale et RVF a déjà été décrite dans de précédents travaux. (26)

Les patients inclus dans l'étude sont essentiellement des **hommes** sans différence significative après ajustement sur l'âge, le sexe, en analyse uni comme multivariée. Le mode de contamination « homosexuel » n'apparaît pas non plus associé (données manquantes pour de nombreux patients). Certains travaux ne mettaient pas en évidence d'association entre le sexe et les RVF(11) contrairement aux travaux de Vancoillie et al. et Leieir et al.(27)(17). Ceux ci décrivaient un risque diminué de RVF chez les femmes hétérosexuelles par rapport aux hommes homosexuels.

Dans l'analyse statistique, en raison d'un faible effectif, l'observance a été volontairement étudiée en 2 variables (<80% et >= 80 %). Sur les quarante quatre patients avec une charge virale comprise entre 50 et 500 copies/mL sur la première charge virale à J0, seuls 15 patients ont pu être inclus. En effet, le caractère exigeant de la définition de nos cas « nécessitant deux charges virales entre 50 et 500 cp/ml » exclue les virémies correspondant aux blips et échecs virologiques pour lesquels les significations clinique, physiopathologique et leur prise en charge sont différentes. L'observance a pu être recueillie pour **124 patients** même si nombre d'entre eux ont été éliminés. En suivant les patients sur un an, il a été

possible d'étudier la dynamique d'un premier épisode de détectabilité entre 50-500 cp/mL correspondant aux situations de suivis «en vie réelle ».

Actuellement la fréquence des épisodes de virémie détectables entre 50 -1000 cp/ml chez les patients suivis longitudinalement sont variables, estimée à 10-40 % selon les schémas d'études et selon les définitions de RVF. Une récente revue de la littérature estimait 6-à 8 % la survenue de RVF persistantes chez des patients ayant connu déjà un succès virologique(7). L'étude ADHELOW rapporte **une fréquence de LLV de 0,6%**. Ce pourcentage inférieur à celui connu est probablement lié à la méthodologie de l'étude limitant le recrutement des RVF sur une période de un an à la différence des cohortes de suivis longitudinaux se déroulant sur plusieurs années. Cependant, notre période d'étude est récente (2013-2015) et reflète l'état actuel de la prise en charge du VIH notamment les nouvelles molécules antirétrovirales (inhibiteur d'intégrase...) et l'application de recommandations récentes. (12)

L'étude n'a pas mis en évidence d'association entre **RVF et régime antirétroviral** à base de INNTI (inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, efavirenz, névirapine, etravirine, rilpivirine) classe médicamenteuse connue pour sa faible barrière génétique(18,28). Ces résultats sont possiblement liés à notre faible effectif. Certaines études avaient mis en évidence une association entre RVF et inhibiteurs de protéases, connues pour leur haute barrière génétique (27) (11)(17) Les auteurs expliquent cette association par un biais de prescription menant plus facilement les cliniciens à prescrire des inhibiteurs de protéases chez des patients « à risque d'échec virologique ».

Malgré un faible effectif, l'association statistique entre RVF est forte avec un **Odds Ratio à 31,49**. Elle révèle l'importance du renforcement de l'observance dans la prise en charge de ces patients. Renforcer l'observance apparaît donc comme la première mesure thérapeutique à mettre en place chez les patients en RVF afin de limiter la survenue de résistances virologiques. Un essai ANRS 161 L-VIR avait pour objectif d'évaluer, chez des participants en RVF sous traitement antirétroviral deux stratégies d'intervention thérapeutique (changement d'inhibiteur de protéase pour darunavir ou ajout du raltégravir) avec renforcement de l'observance, par rapport à une stratégie de renforcement de l'observance seule. Le critère principal de jugement était la charge virale à douze semaines après l'inclusion. Cet essai a dû être abandonné faute de participants soulignant la rareté de ces situations actuellement.

Le lien entre RVF et **résistances virologiques** est actuellement bien établi (29)(7,18,30) L'étude de Laprise (4) and al avait décrit un risque cumulatif d'échec virologique de 58,9% (95% CI 43,1% -52,2 %) sur des virémies faibles persistantes entre 200 et 499cp/mL pendant 6 mois. Lors des épisodes de RVF, quand le génotype est réalisable, la présence de mutations est également associée à un risque d'échec virologique par la suite. (31). Nous disposions uniquement des informations concernant le génotype à l'inclusion figurant dans le dossier du patient. Au cours de l'année, la demande du génotype était à la discrétion du clinicien en charge du patient. Notre étude n'a pas montré de différence significative sur la présence de mutations de résistance à l'inclusion entre les deux groupes. Beaucoup de données étaient manquantes et n'ont peut-être pas permis de mettre en évidence une association.

Plusieurs **stratégies** sont offertes aux cliniciens afin d'améliorer l'observance thérapeutique de leurs patients(33). La première consiste à réduire les obstacles s'y opposant. Ainsi, faciliter la prise médicamenteuse avec des comprimés uniques, avec peu d'effets secondaires, aider à l'insertion sociale, favoriser l'accès aux droits sont des mesures d'intervention évidentes pour y contribuer. La deuxième approche consiste à promouvoir l'observance et l'adhésion au traitement. On vise alors à construire une observance « active » qui, la plupart du temps, se veut « interactive » et fondée sur l'échange « médecin-patient ». De nombreux travaux ont été menés dans cette direction avec des programmes d'éducation thérapeutique(33) ou via l'utilisation des nouvelles technologies (34)(35)(36). Ils montrent des résultats prometteurs pour la prise en charge future des patients.

5 CONCLUSION

La persistance de RVF sous pression de sélection thérapeutique expose au risque de sélection et d'accumulation de mutations de résistance. Elle peut contribuer à une détérioration immunologique, une progression clinique ainsi qu'une augmentation du risque de transmission du VIH.

En étudiant l'observance via la délivrance de médicaments de PVVIH, l'étude ADHELOW a souligné la rareté actuelle des épisodes réels de RVF et une forte association entre RVF et observance non optimale. Renforcer l'observance apparaît comme une mesure primordiale avant d'envisager un changement ou une intensification thérapeutique. La précarité a également été un facteur retrouvé associé à la survenue de RVF.

Nos travaux soulignent l'importance de la pluridisciplinarité de la prise en charge des PVVIH. En effet, les pharmaciens sont les premiers témoins de l'observance des PVVIH. Infirmières d'éducation thérapeutique, assistantes sociales, psychologues, traducteurs, associations de malades, ont également un rôle essentiel à jouer afin d'améliorer la compréhension et l'adhésion des patients aux traitements.

Les RVF doivent interpeller les médecins sur une probable observance non optimale des patients. Elles invitent les cliniciens à une réflexion sur l'échec partiel de la communication avec les PVVIH. La problématique de l'observance souligne les nouveaux enjeux des traitements du VIH, maladie devenue chronique. Des travaux de recherche intégrant sciences sociales et sciences médicales pourraient être une approche intéressante.

6 BIBLIOGRAPHIE

1. Prise en charge et traitement précoce de l'infection à VIH. BEH [Internet]. 1990;(29). Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/beh/1990/9029/beh_29_1990.pdf
2. Raffi F, Babiker AG, Richert L, Molina J-M, George EC, Antinori A, et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naive adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 29 nov 2014;384(9958):1942-51.
3. Baril J-G, Angel JB, Gill MJ, Gathe J, Cahn P, van Wyk J, et al. Dual Therapy Treatment Strategies for the Management of Patients Infected with HIV: A Systematic Review of Current Evidence in ARV-Naive or ARV-Experienced, Virologically Suppressed Patients. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148231.
4. Laprise C, de Pokomandy A, Baril J-G, Dufresne S, Trottier H. Virologic failure following persistent low-level viremia in a cohort of HIV-positive patients: results from 12 years of observation. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. nov 2013;57(10):1489-96.
5. Greub G, Cozzi-Lepri A, Ledergerber B, Staszewski S, Perrin L, Miller V, et al. Intermittent and sustained low-level HIV viral rebound in patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl*. 27 sept 2002;16(14):1967-9.
6. Assoumou L, Descamps D, Yerly S, Dos Santos G, Marcelin A-G, Delaugerre C, et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance in treated patients with viral load >50 copies/mL in 2009: a French nationwide study. *J Antimicrob Chemother*. juin 2013;68(6):1400-5.
7. Ryscavage P, Kelly S, Li JZ, Harrigan PR, Taiwo B. Significance and clinical management of persistent low-level viremia and very-low-level viremia in HIV-1-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*. juill 2014;58(7):3585-98.
8. Cohen C. Low-level viremia in HIV-1 infection: consequences and implications for switching to a new regimen. *HIV Clin Trials*. avr 2009;10(2):116-24.
9. Maldarelli F, Palmer S, King MS, Wiegand A, Polis MA, Mican J, et al. ART suppresses plasma HIV-1 RNA to a stable set point predicted by pretherapy viremia. *PLoS Pathog*. avr 2007;3(4):e46.
10. Fletcher CV, Staskus K, Wietgreffe SW, Rothenberger M, Reilly C, Chipman JG, et al. Persistent HIV-1 replication is associated with lower antiretroviral drug concentrations in

lymphatic tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 11 févr 2014;111(6):2307-12.

11. Konstantopoulos C, Ribaud H, Ragland K, Bangsberg DR, Li JZ. Antiretroviral regimen and suboptimal medication adherence are associated with low-level human immunodeficiency virus viremia. *Open Forum Infect Dis*. janv 2015;2(1):ofu119.

12. Rapport Morlat [Internet]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf

13. EACS Guidelines Version 8.0. October 2015. Disponible sur: http://www.eacsociety.org/files/2015_eacsguidelines_8_0-english_rev-20160124.pdf

14. Sungkanuparph S, Groger RK, Overton ET, Fraser VJ, Powderly WG. Persistent low-level viraemia and virological failure in HIV-1-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med*. oct 2006;7(7):437-41.

15. Grossberg R, Zhang Y, Gross R. A time-to-prescription-refill measure of antiretroviral adherence predicted changes in viral load in HIV. *J Clin Epidemiol*. oct 2004;57(10):1107-10.

16. Grossberg R, Gross R. Use of pharmacy refill data as a measure of antiretroviral adherence. *Curr HIV/AIDS Rep*. déc 2007;4(4):187-91.

17. Leierer G, Grabmeier-Pfistershammer K, Steuer A, Geit M, Sarcletti M, Haas B, et al. Factors Associated with Low-Level Viraemia and Virological Failure: Results from the Austrian HIV Cohort Study. *PloS One*. 2015;10(11):e0142923.

18. Taiwo B, Gallien S, Aga E, Ribaud H, Haubrich R, Kuritzkes DR, et al. Antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected patients experiencing persistent low-level viremia during first-line therapy. *J Infect Dis*. 15 août 2011;204(4):515-20.

19. Catherine Orrell, Karen Cohen, Rory Leisegang, David R Bangsberg, Gary Maartens, Robin Wood. Comparing Adherence Methods: Which Best Predicts Virological and Resistance Outcome? Disponible sur: http://www.croiconference.org/sites/default/files/posters-2016/1029_0.pdf

20. Abah IO, Ojeh VB, Musa J, Ugoagwu P, Agaba PA, Agbaji O, et al. Clinical Utility of Pharmacy-Based Adherence Measurement in Predicting Virologic Outcomes in an Adult HIV-Infected Cohort in Jos, North Central Nigeria. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 24 juin 2014;

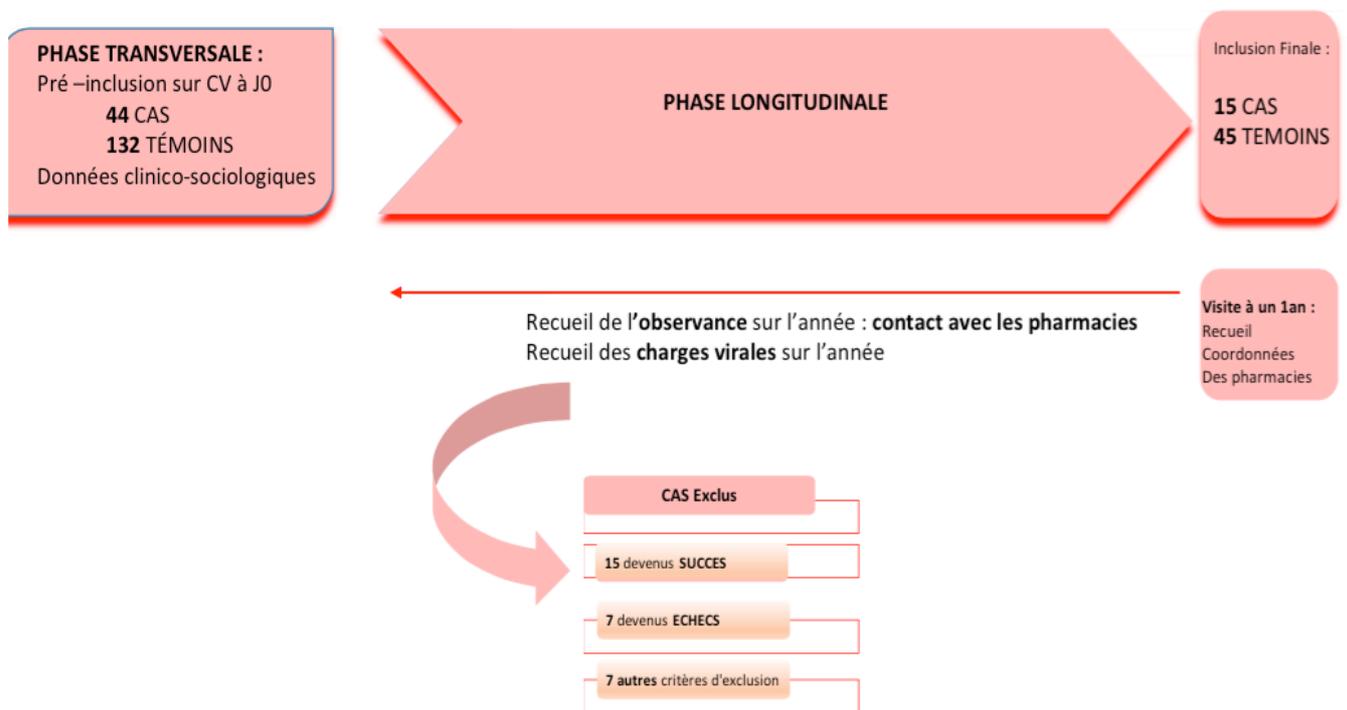
21. Sangeda RZ, Mosha F, Prosperi M, Aboud S, Vercauteren J, Camacho RJ, et al. Pharmacy refill adherence outperforms self-reported methods in predicting HIV therapy outcome in resource-limited settings. *BMC Public Health* [Internet]. 4 oct 2014 [cité 16 mars

- 2016];14. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4194413/>
22. Steiner JF, Koepsell TD, Fihn SD, Inui TS. A general method of compliance assessment using centralized pharmacy records. Description and validation. *Med Care*. août 1988;26(8):814-23.
 23. Saberi P, Caswell N, Amodio-Groton M, Alpert P. Pharmacy-refill measure of adherence to efavirenz can predict maintenance of HIV viral suppression. *AIDS Care*. juill 2008;20(6):741-5.
 24. Grimes DE, Andrade RA, Niemeyer CR, Grimes RM. Measurement issues in using pharmacy records to calculate adherence to antiretroviral drugs. *HIV Clin Trials*. avr 2013;14(2):68-74.
 25. Li JZ, Gallien S, Ribaud H, Heisey A, Bangsberg DR, Kuritzkes DR. Incomplete adherence to antiretroviral therapy is associated with higher levels of residual HIV-1 viremia. *AIDS Lond Engl*. 14 janv 2014;28(2):181-6.
 26. X.Pouget-Abadie¹, L.Hocqueloux², G.Gras³, M.Roncato-Saberan⁴, T.Prazuck², L.Bernard³, F.Roblot¹. Causes et facteurs de risque d'échec thérapeutique chez les patients VIH sous ARV dans la cohorte d'un COREVIH de province. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI15/posters/2015-poster-JNI-VIH_15.pdf
 27. Vancoillie L, Demecheleer E, Callens S, Vogelaers D, Vandekerckhove L, Mortier V, et al. Markers associated with persisting low-level viraemia under antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *J Antimicrob Chemother*. avr 2014;69(4):1098-103.
 28. Li JZ, Gallien S, Do TD, Martin JN, Deeks S, Kuritzkes DR, et al. Prevalence and Significance of HIV-1 Drug Resistance Mutations among Patients on Antiretroviral Therapy with Detectable Low-Level Viremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 11 janv 2012;56(11):5998-6000.
 29. Delaugerre C, Gallien S, Flandre P, Mathez D, Amarsy R, Ferret S, et al. Impact of low-level-viremia on HIV-1 drug-resistance evolution among antiretroviral treated-patients. *PLoS One*. 2012;7(5):e36673.
 30. Gallien S, Delaugerre C, Charreau I, Braun J, Boulet T, Barrail-Tran A, et al. Emerging integrase inhibitor resistance mutations in raltegravir-treated HIV-1-infected patients with low-level viremia. *AIDS Lond Engl*. 13 mars 2011;25(5):665-9.

31. Swenson LC, Min JE, Woods CK, Cai E, Li JZ, Montaner JSG, et al. HIV drug resistance detected during low-level viraemia is associated with subsequent virologic failure. *AIDS Lond Engl*. 15 mai 2014;28(8):1125-34.
32. Chesney MA, Morin M, Sherr L. Adherence to HIV combination therapy. *Soc Sci Med* 1982. juin 2000;50(11):1599-605.
33. Goujard C, Bernard N, Sohier N, Peyramond D, Lançon F, Chwalow J, et al. Impact of a patient education program on adherence to HIV medication: a randomized clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 oct 2003;34(2):191-4.
34. Lester RT, Ritvo P, Mills EJ, Kariri A, Karanja S, Chung MH, et al. Effects of a mobile phone short message service on antiretroviral treatment adherence in Kenya (WeTel Kenya1): a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 27 nov 2010;376(9755):1838-45.
35. Mbuagbaw L, Ongolo-Zogo P, Thabane L. Investigating community ownership of a text message programme to improve adherence to antiretroviral therapy and provider-client communication: a mixed methods research protocol. *BMJ Open*. 2013;3(6).
36. Finitis DJ, Pellowski JA, Johnson BT. Text message intervention designs to promote adherence to antiretroviral therapy (ART): a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014;9(2):e88166.

7 ILLUSTRATIONS

7.1 Schéma de l'étude.



7.2 Tableau I Caractéristiques des 60 patients, comparaison en analyse univariée.
Les valeurs suivies de * contiennent des données manquantes

	Total N=60		Cas N=15		Témoins N=45		p
Sexe							1
Femme	4	6,7%	1	6,7 %	3	6,7%	
Homme	56	93,3%	14	93,3%	42	93,3%	
Age (moyenne)	50,2	11,9	49,4	SD=12	50,5	SD=11,9	p=0,76
Score EPICES	42,9	SD=1,3	41,7	SD=1,5	28,6	SD=2,5	p=0,01
<40,2	40	66,7	6	40%	34	75,6 %	p=0,011
>40,2	20	33,3	9	60%	11	24,4 %	
Mode de contamination homosexuel *	29	48,3	7	46,7%	22	48,9%	p=0,99
Co infection Hépatite B	5	8,3%	2	13,3%	3	6,7%	p=0,31
Co infection Hépatite C	5	8,3%	1	6,7%	4	8,9%	p=1
Toxicomanie	1	1,7%	0	0%	1	2,2%	p=1
CD4 à l'inclusion	794	SD=286,5	487,5	SD=260,8	674,3	SD=282,9	p=0,03
Nadir de CD4	199	SD=163,3	211	SD=161,2	194,6	SD=165,9	p=0,73
Zénith de CV Log cp/ml	5,8	6,4	6,3	6,7	5,5	5,5	p=0,30
Non nucléosidiques	28	62,2	8	53,3	20	41,6	p=0,4
Durée moyenne de suivi VIH (en mois)	155,7	SD=96	177,9	SD=110,1	148	SD=91	p=0,4
Présence de résistances *	4/22	18,18%	0/8	0%	4/14	22,2 %	p=0,27
Nombre de lignes de traitement (moyenne)	5	SD=4,6	6,3	SD=5,4	4,6	SD =4,3	p=0, 3
Nombre de comprimés par jour (moyenne)	2,5	SD=1,4	3,1	SD=1,7	2,2	SD=1,2	p=0,07
Observance moyenne	86,5%	SD=24,4	63,5 %	SD=37,4	94,1%	SD=10,7%	p=0,007
Observance (2 catégories)							p=0,0003
<80%	11	18,3%	8	53,3%	3	6,7%	
>=80%	49	81,7%	7	46,7%	42	93,3%	

7.3 Tableau II : Résultats de l'analyse multivarié.

Après ajustement sur l'âge et le sexe.

	OR	IC 95 % borne inférieure	IC 95% borne supérieure	p
Sexe				P=0,37
Femme	1			
Homme	5,28	0,14	196,64	
Age	1,00	0,94	1,07	P=0,94
Score EPICES				P=0,008
<=40,2	1			
>40,2	11,00	1,87	64,68	
Observance				P=0,0005
>=80 %	1			
<80 %	31,50	4,57	218,70	

8 Annexe

8.1 Annexe I : Courrier adressé aux pharmaciens.



Tours, le 15 Février 2015

Madame, Monsieur,

Nous vous sollicitons dans le cadre de l'étude ADHELOW réalisée au CHU de Tours entre les Pharmacies hospitalières et les services d'Infectiologie de Tours, Orléans, Poitiers, La Rochelle.

Il s'agit d'une étude visant à évaluer l'observance des patients vivant avec le VIH avec des charges virales faibles (50-500cp/ml) par rapport à celle des patients en succès thérapeutique (charge virale <50cp/ml).

Il persiste de nombreuses inconnues sur l'origine et la prise en charge thérapeutique de des patients avec des charges virales faibles. Notre étude tente d'y apporter une réponse.

L'observance sera calculée en évaluant le nombre de comprimés retirés en pharmacie (officine et hôpital) par rapport aux nombres de comprimés prescrits. Pour cela, il nous faut recueillir le nombre de comprimés retirés en pharmacie par patients sur les 12 mois suivant l'inclusion dans l'étude ADHELOW.

Vous serez donc contacté prochainement par notre collègue pharmacien, Mme [xxxxxxx](#) car un de vos patients a accepté de participer à notre étude.

Nous espérons une réponse favorable de votre part, afin de faire progresser la prise en charge de nos patients et les données de la science.

Nous restons à votre disposition pour de plus amples informations.
Ci joint, une plaquette résumant en dix points notre étude.

Bien confraternellement.

Docteur GRAS
Infectiologue

Jeanne GOUPIL
Interne en Infectiologie
jeannegoupil@gmail.com
06 82 48 05 16

Dr BARIN
Pharmacien

Marion COLLIGON
Interne en Pharmacie
collignon.marion@gmail.com
06 75 29 05 67

8.2 Annexe II : Document explicatif adressé aux pharmaciens.

ADHELOW EN 7 POINTS



UNE ETUDE DE RECHERCHE CLINIQUE

Il s'agit d'une étude observationnelle, multicentrique chez les patients vivant avec le VIH

QUI SOMMES NOUS ?

Etude réalisée en collaboration avec les **Pharmaciens** et **Infectiologues** du CHU de Tours, Poitiers, Orléans, La Rochelle, et supportée par le COREVIH

Qu'est ce que le ?

Les COREVIH (COMités de coordination REgionale de lutte contre le VIH) sont des organisations territoriales de référence pour les acteurs de la prise en charge médicale, psychologique et sociale des patients VIH.

QUEL EST L'OBJECTIF ?

Déterminer si une charge virale VIH discrètement détectable peut être expliquée par une observance non optimale chez les patients vivant avec le VIH.

QUELLE METHODE ?

Apparier une population de patients vivant avec le VIH avec une charge discrètement détectable (charge virale entre 50 et 500 cp/ml) et une population de patients vivant avec le VIH en succès virologique (charge virale <50 cp/ml)

VOTRE PARTICIPATION

Vous serez contacté par téléphone ; nous vous demanderons **le nombre de boîtes** de trithérapie au patient sur une **période donnée de un an** afin d'évaluer l'observance

LES ASPECTS ETHIQUES

Toutes les données des patients sont anonymisées et chaque patient a préalablement donné son accord

PERSPECTIVES

- Optimiser la **prise en charge** des patients vivant avec le VIH avec une charge virale discrètement détectable en focalisant sur les actions d'éducation thérapeutique
- Renforcer une collaboration
 - Pharmaciens – médecins
 - Hospitaliers – libéraux

8.3 Annexe III : Note d'information pour les patients.



Cohorte Patient VIH en Echec thérapeutique

NOTE D'INFORMATION

Madame, Monsieur,

Vous êtes suivi dans notre service et votre médecin vous avait proposé de participer à l'étude **patient VIH en échec thérapeutique**. Après avoir obtenu votre accord de participation, vous revenez pour la visite de suivi à 1 an et votre médecin vous propose de participer cette fois-ci à une nouvelle sous-étude.

Cette sous-étude vise à étudier le rapport entre la délivrance des antirétroviraux en pharmacie et charges virales discrètement positives

N' hésitez pas à poser toutes les questions que vous voulez à votre médecin. Il n' y a aucune obligation à participer à cette sous-étude, c' est vous qui choisissez. Si vous ne souhaitez pas participer à cette sous-étude, ou si vous souhaitez vous en retirer quel que soit le motif, vous continuerez à bénéficier du suivi médical le plus approprié à votre situation et cela ne changera en rien la qualité de votre surveillance future.

En quoi consiste cette étude ?

Si vous acceptez de participer à cette sous-étude, votre médecin vous proposera un auto-questionnaire concernant la délivrance de votre traitement antirétroviral, à savoir recueillir l'adresse de la pharmacie qui vous fournit votre traitement antirétroviral.

Les données individuelles recueillies sont non identifiantes et feront l'objet d'un traitement statistique informatique, déclaré à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.

Conformément à l'article 38 de la loi n° 7817 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée par la loi relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel du 6 août 2004, vous avez le droit de vous opposer à ce que des données à caractère personnel vous concernant fassent l'objet d'un traitement.

Par ailleurs, les articles 39 et 40 de la loi n° 7817 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée par la loi relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel du 6 août 2004, garantissent aux personnes physiques concernées un droit d'accès et de rectification pour les données les concernant.

Quels sont les bénéfices attendus ?

Les résultats qui en seront issus ne permettront pas d'apporter des informations pertinentes pour votre santé en particulier. Ils favoriseront le développement des connaissances dans le domaine de la santé.

Merci pour votre participation

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
de la Faculté de médecine de TOURS**

Université François-Rabelais

Académie d'Orléans – Tours

Faculté de Médecine de TOURS

Goupil de Bouillé, Jeanne

Nombre de pages 36 – 2 tableaux –1 figure -3 illustrations

Résumé : Observance et réplifications virales faibles chez les patients vivant avec le VIH :

L'étude ADHELOW.

Introduction : Les réplifications virales faibles RVF (charge virale entre (cv) 50-500 cp / mL) des patients vivant avec le VIH (PVVIH) sont associées à un risque accru d'échec virologique. Les attitudes thérapeutiques face à ces RVF ne sont pas clairement définies. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'association entre une observance non optimale et la survenue de RVF.

Patients et Méthodes : L'étude ADHELOW est une sous étude sur 4 centres hospitaliers de la cohorte prospective régionale ECHEC s'intéressant au PVVIH en échec virologique (cv>50 cp / ml). L'étude ADHELOW a sélectionné chez ces patients en échec les patients en RVF (≥ 2 cv entre 50-500 cp / ml) de 2013-2015. Les patients en RVF ont été appariés sur l'âge et le sexe à 3 témoins en succès virologique (cv <50cp/ml). L'observance a été évaluée en 2 classes ($\geq 80\%$; $<80\%$) par la délivrance de médicaments en pharmacie sur une période d'un an.

Résultats : Soixante patients ont été inclus (15 RVF et 45 témoins). L'âge moyen était de 50,8 ans, le sexe ratio homme / femme de 14, le taux moyen de CD4 à l'inclusion de 794/ mm³, le temps moyen de suivi VIH de 155,68 mois et le score EPICES moyen de 42,9. Le traitement comprenait des antirétroviraux de type non nucléosidiques (INNTI) pour 62,2% des patients. En analyse univariée, l'observance était significativement plus faible pour les patients en RVF (observance $<80\%$ de 53,3 % versus 6,7 %, p=0,0003). Un score EPICES $>40,2$ était plus fréquemment retrouvé chez les patients en RVF 60% vs 24,4 % (p=0,011). En analyse multivariée, après ajustement sur l'âge, le sexe, une observance inférieure à $<80\%$ était associée aux RVF avec un OR 31,5(CI 95% [4,54-218,7], p= 0,0005) ainsi qu'un score EPICES $>40,2$ OR 11,00 (CI 95% [1,87-218,70], p= 0,008).

Conclusion : Les réels épisodes de RVF sont rares. Malgré un effectif faible, une observance non optimale est fortement associée aux RVF. Le renforcement de l'observance apparaît comme une mesure essentielle dans la prise en charge des PVVIH avec RVF.

Mots clés : VIH, Réplication virale faible, Observance, Pharmacies.

Président du Jury: Monsieur le Professeur Louis Bernard, PU-PH, Chef de service de Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Tours

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Francis Barin, PU-PH, Service de Virologie, CHU de Tours
Monsieur le Professeur François Maillot, Chef de Service de Médecine Interne, CHU de Tours

Monsieur le Professeur Emmanuel Rush, Chef de service d'information médicale, Epidémiologie et Economie de la Santé, CHU de Tours

Monsieur le Docteur Guillaume Gras, PH, Maladies infectieuses et Tropicales, CHU de Tours