

UNIVERSITE D'ANGERS

FACULTE DE MEDECINE

Année 2012

N°.....

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en : MEDECINE GENERALE

Par

Amélie NEVEU

Née le 02 janvier 1981 à Beauvais

Présentée et soutenue publiquement le : 19 décembre 2012

***FACTEURS DE RISQUE ET INCIDENCE DE RUPTURE DE SUIVI CHEZ
LES PATIENTS DU RESEAU VIH DE MAINE ET LOIRE
ENTRE DECEMBRE 2003 ET AVRIL 2012***

Président : Monsieur le Professeur Eric PICHARD

Directeur : Madame le Docteur Valérie RABIER

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE D'ANGERS

Doyen

Vice doyen recherche

Vice doyen pédagogie

Pr. RICHARD

Pr. BAUFRETON

Pr. COUTANT

Doyens Honoraires : Pr. BIGORGNE, Pr. EMILE, Pr. REBEL, Pr. RENIER, Pr. SAINT-ANDRÉ

Professeur Émérite : Pr. GUY

Professeurs Honoraires : Pr. ACHARD, Pr. ALLAIN, Pr. ALQUIER, Pr. BIGORGNE, Pr. BOASSON, Pr. BREGEON, Pr. CARBONNELLE, Pr. CARON-POITREAUX, Pr. M. CAVEILLAT, Pr. COUPRIS, Pr. DAUVER, Pr. DELHUMEAU, Pr. DENIS, Pr. EMILE, Pr. FOURNIÉ, Pr. FRANÇOIS, Pr. FRESSINAUD, Pr. GESLIN, Pr. GROSIEUX, Pr. GUY, Pr. HUREZ, Pr. JALLET, Pr. LARGET-PIET, Pr. LARRA, Pr. LIMAL, Pr. MARCAIS, Pr. PENNEAU, Pr. PIDHORZ, Pr. POUPLARD, Pr. REBEL, Pr. RENIER, Pr. RONCERAY, Pr. SIMARD, Pr. SORET, Pr. TADEI, Pr. TRUELLE, Pr. TUCHAIS, Pr. WARTEL

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

MM	ABRAHAM Pierre	Physiologie
	ARNAUD Jean-Pierre	Chirurgie générale
	ASFAR Pierre	Réanimation médicale
	AUBÉ Christophe	Radiologie et imagerie médicale
	AUDRAN Maurice	Rhumatologie
	AZZOUI Abdel-Rahmène	Urologie
Mmes	BARON Céline	Médecine générale (professeur associé)
	BARTHELAIX Annick	Biologie cellulaire
MM	BASLÉ Michel	Cytologie et histologie
	BATAILLE François-Régis	Hématologie ; Transfusion
	BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BEAUCHET Olivier	Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement
	BEYDON Laurent	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
	BIZOT Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BONNEAU Dominique	Génétique
	BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie
	BOYER Jean	Gastroentérologie ; hépatologie
	CALEÙS Paul	Gastroentérologie ; hépatologie
	CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie
	CHABASSE Dominique	Parasitologie et mycologie
	CHAPPARD Daniel	Cytologie et histologie
	COUTANT Régis	Pédiatrie
	COUTURIER Olivier	Biophysique et Médecine nucléaire
	DARSONVAL Vincent	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
	de BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
	DIQUET Bertrand	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique
	DUBIN Jacques	Oto-rhino-laryngologie
	DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie
	ENON Bernard	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
	FANELLO Serge	Épidémiologie, économie de la santé et prévention

	FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie
MM	FURBER Alain	Cardiologie
	GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie
	GARNIER François	Médecine générale (professeur associé)
	GARRÉ Jean-Bernard	Psychiatrie d'adultes
	GINIÈS Jean-Louis	Pédiatrie
	GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
	HAMY Antoine	Chirurgie générale
	HUEZ Jean-François	Médecine générale
Mme	HUNAULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion
M.	IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion
Mmes	JEANNIN Pascale	Immunologie
	JOLY-GUILLOU Marie-Laure	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MM	LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie
	LAUMONIER Frédéric	Chirurgie infantile
	LE JEUNE Jean-Jacques	Biophysique et médecine nucléaire
	LEFTHÉRIOTIS Georges	Physiologie
	LEGRAND Erick	Rhumatologie
	LEROLLE Nicolas	Réanimation médicale
Mme	LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MM	MALTHIÉRY Yves	Biochimie et biologie moléculaire
	MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie
	MENEI Philippe	Neurochirurgie
	MERCAT Alain	Réanimation médicale
	MERCIER Philippe	Anatomie
	MILEA Dan	Ophthalmologie
Mme	NGUYEN Sylvie	Pédiatrie
M.	PARÉ François	Médecine générale (professeur associé)
Mme	PENNEAU-FONTBONNE Dominique	Médecine et santé au travail
MM	PICHARD Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
	PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile
	PROCACCIO Vincent	Génétique
	PRUNIER Fabrice	Cardiologie
	RACINEUX Jean-Louis	Pneumologie
	REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
MM	RODIEN Patrice	Endocrinologie et maladies métaboliques
	ROHMER Vincent	Endocrinologie et maladies métaboliques
	ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail
Mmes	ROUGÉ-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé
	ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MM	ROY Pierre-Marie	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
	SAINT-ANDRÉ Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques
	SENTILHES Loïc	Gynécologie-obstétrique
	SUBRA Jean-François	Néphrologie
	URBAN Thierry	Pneumologie
	VERNY Christophe	Neurologie

MM	VERRET Jean-Luc	Dermato-vénérérologie
MM	WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale
	ZANDECKI Marc	Hématologie ; transfusion
<u>MAÎTRES DE CONFÉRENCES</u>		
M.	ANNAIX Claude	Biophysique et médecine nucléaire
Mmes	BEAUVILLAIN Céline	Immunologie
	BELIZNA Cristina	Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement
	BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion
M.	BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Mme	BOUTON Céline	Médecine générale (maître de conférences associé)
MM	BOUYE Philippe	Physiologie
	CAILLIEZ Éric	Médecine générale (maître de conférences associé)
	CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie
	CHEVAILLER Alain	Immunologie
Mme	CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire
MM	CONNAN Laurent	Médecine générale (maître de conférences associé)
	CRONIER Patrick	Anatomie
	CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie
Mme	DUCANCELLÉ Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MM	DUCLUZEAU Pierre-Henri	Nutrition
	EVEILLARD Matthieu	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
	FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie
	GALLOIS Yves	Biochimie et biologie moléculaire
	HINDRE François	Biophysique et médecine nucléaire
	JEANGUILLAUME Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Mme	JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé
M.	LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire
Mmes	LIBOUBAN Hélène	Biologie cellulaire
	LOISEAU-MAINGOT Dominique	Biochimie et biologie moléculaire
	MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
	MESLIER Nicole	Physiologie
MM	MOUILLE Jean-Marc	<i>Philosophie</i>
	NICOLAS Guillaume	Neurologie
	PAPON Xavier	Anatomie
Mmes	PASCO-PAPON Anne	Radiologie et Imagerie médicale
	PELLIER Isabelle	Pédiatrie
	PENCHAUD Anne-Laurence	<i>Sociologie</i>
M.	PIHET Marc	Parasitologie et mycologie
Mme	PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire
M.	PUISSANT Hugues	Génétique
Mmes	ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques
	SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
MM	SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire
	TURCANT Alain	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique

COMPOSITION DU JURY

Président du jury :

Monsieur le Professeur PICHARD Eric

Directeur de thèse :

Madame le Docteur RABIER Valérie

Membres du jury :

Pr Baron Céline **PU du département de médecine générale du CHU d'Angers**

Dr Bouton Céline **Maitre de conférence Universitaire du service de Médecine générale du CHU d'Angers**

Dr Chennebault Jean-Marie **PH dans le service de Maladie infectieuse du CHU d'Angers**

Dr Fialaire Pascale **PH dans le service de Maladies infectieuses du CHU d'Angers**

Dr Vandamme Yves-Marie **CCA du service de maladie infectieuse du CHU d'Angers**

REMERCIEMENTS

A notre président de jury :

Monsieur le Professeur Eric PICHARD,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse,

Je vous en remercie,

Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Valérie RABIER,

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail malgré les contraintes personnelles et professionnelles et de m'avoir guidée pour l'élaboration de cette étude. Je te prie de trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

A Madame le professeur Céline BARON,

Vous m'avez accueillie en tant qu'interne dans votre cabinet médical pour découvrir la médecine libérale,

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse,

Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Céline BOUTON,

Vous avez accepté avec amabilité de siéger au sein de ce jury de thèse,

Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect

A Monsieur le Docteur Jean-Marie CHENNEBAULT

Vous avez accepté avec amabilité de siéger au sein de ce jury de thèse,

Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Madame le Docteur Pascale FIALAIRE,

Vous avez suivi ce travail,

Vous avez accepté de siéger au sein de ce jury de thèse,

Je vous en remercie et vous prie de trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Yves-Marie VANDAMME

Tu as initié ce projet auquel tu as apporté un aide logistique incontournable,

Tu as accepté de participé à ce jury de thèse,

Je t'en remercie et je te prie de trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A ma famille :

A François,

Pour le bonheur de chaque journée à tes cotés,

Avec tout mon amour.

A Gildas,

Pour ta joie et ta bonne humeur,

Je t'aime.

Au deuxième petit ange,

J'attends ta venue avec impatience.

A mes parents,

Pour votre soutien et votre présence dans la vie quotidienne mais aussi au cours de ce long cursus professionnel.

A Cécile et Laurent,

Pour votre présence malgré la distance. Avec tous mes vœux de bonheur pour l'arrivée de mon neveu.

A mes grands parents,

Jean et Francine partis trop tôt,

Germaine, pour m'avoir toujours encouragée à aller plus loin,

Pierre, pour ton humeur égal et tes souvenirs de jeunesse qui ont bercé mon enfance.

A ma belle famille, Edith et Yves,

Pour m'avoir accueillie au sein de votre famille avec tant de simplicité.

A Jean-Charles et Séverine, Alexandra et Guillaume, Anne Sophie et Alfred, Armand

Pour tous les bons moments partagés et pour votre bonne humeur communicative.

A François, compagnon de travail,

Merci pour ton soutien et tes encouragements et aussi pour tout le travail effectué avant mon « retour » !

A Julie, Lise, Mathieu, Olivier, aux « parisiens », à mes amis de médecine et d'ailleurs trop nombreux pour tous les citer,

Merci pour votre présence, votre soutien et merci de me rappeler qu'il existe une vie en dehors du travail.

A Sami et Maurice,

Pour toute l'aide administrative, logistique et statistique que vous m'avez apportée pour ce travail, je vous en suis très reconnaissante.

LISTE DES ABREVIATIONS

AES Accident d'Exposition au Sang

CHU Centre Hospitalier Universitaire

Classification CDC Classification of centers for Disease Control and Prevention

CMU-C Couverture Maladie Universelle Complémentaire

COREVIH Coordination régionale de lutte contre le VIH

CV Charge Virale

FDR Facteurs De Risque

HAART Highly Active Antiretroviral Therapy ou traitement antirétroviral

IC Intervalle de Confiance

OR Odds Ratio

PDV Perdus De Vue

SIDA Syndrome d'Immuno-Déficience Acquise

SMIT Service de Maladie Infectieuse et Transmissible

SS Sécurité Sociale

VHB Virus de l'Hépatite B

VHC Virus de l'Hépatite C

VIH Virus de l'Immunodéficience Humaine

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION

1.1.L'infection par le Virus d'Immunodéficience Humaine

1.1.1. Définition

1.1.2. Découverte et identification du VIH

1.2.Epidémiologie

1.2.1. Dans le Monde

1.2.2. En France

1.2.3. En Pays de Loire

1.2.4. En Maine et Loire

1.3. Prise en charge médicale de l'infection VIH

1.4.Les patients séropositifs au VIH perdus de vue dans la littérature

1.4.1. Définition de la perte de vue

1.4.2. Incidence des patients perdus de vue

1.4.3. Facteurs de risques de perte de vue dans la littérature

2. OBJECTIFS

2.1.Objectif principal

2.2.Objectif secondaire

3. MATERIEL ET METHODE

3.1.Matériel

3.1.1. Définition de « perte de vue »

3.1.2. Population étudiée

3.2.Méthode

3.2.1. Critères analysés

3.2.2. Méthodes statistiques

4. RESULTATS

4.1.Effectif de l'étude

4.2.L'incidence des PDV

4.3.Données épidémiologiques

4.3.1. Origine ethnique

4.3.2. Lieu de résidence

4.4.Données socioéconomique

4.4.1. L'activité professionnelle

4.4.2. Couverture sociale

4.4.3. La situation familiale

4.5.Suivi médical primaire

4.6.Analyse des données médicales au moment du dépistage

4.6.1. Age au diagnostic

4.6.2. Mode de transmission du virus

4.6.3. Stade clinique

4.6.4. Stade biologique

4.7.Données médicale lors de la perte de vue

4.7.1. Age

4.7.2. Suivi médical

4.7.3. Stade clinique au moment de la perte de vue

4.7.4. Statuts immuno-virologiques

4.7.5. Prise en charge thérapeutique

4.7.5.1. Absence de traitement antirétroviral

4.7.5.2. Traitement antirétroviral

4.7.5.3. Posologie

4.8.Les co-infections virales

5. DISCUSSION

6. CONCLUSION

7. BIBLIOGRAPHIE

8. LISTES DES FIGURES ET DU TABLEAU

9. TABLES DES MATIERES

1. INTRODUCTION

1.1. Infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine

1.1.1. Définition

L'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) est une infection virale chronique à rétrovirus, qui cible les lymphocytes T CD4. La réPLICATION du virus et sa diffusion dans l'organisme humain entraîne l'affaiblissement progressif de l'immunité avec la disparition progressive des cellules CD4 conduisant à une immunodépression majeure. Le stade de Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA) se traduit par des manifestations cliniques majeures : syndrome cachectique, infections opportunistes (bactériennes, virales, mycosiques), néoplasies (Maladie de Kaposi, lymphome, cancer invasif du col,...) [1].

1.1.2. Découverte et identification

Les premiers cas sont identifiés en 1981 aux Etats Unis, puis en 1982 en France. Alors que les premiers patients sont issus de la population homosexuelle, de nouveaux cas apparaissent chez les utilisateurs de drogues intraveineuses et chez les hémophiles. L'hypothèse infectieuse est alors privilégiée et confirmée par l'isolement du rétrovirus en 1983 [2]. Ce virus est alors retrouvé dans l'ensemble des fluides organiques. Toutefois, alors que le taux est très faible et non contaminant dans la salive, les larmes, les urines, il est nettement plus important dans le sang, le sperme, le lait maternel ou les sécrétions génitales [3]. C'est par contact avec ces fluides que le virus se transmet.

L'épidémie se développe rapidement et dès la fin des années 80, elle est qualifiée de pandémie. Ainsi entre 1981 et 2006, 25 millions de décès étaient attribués au VIH [4].

Les premiers traitements apparaissent au milieu des années 80 mais l'utilisation des trithérapies efficaces n'intervient qu'une dizaine d'années plus tard. Ainsi, la XIème Conférence Internationale sur le SIDA de Vancouver en 1996 a confirmé l'intérêt de l'utilisation des trithérapies antirétrovirales (HAART) [5]. Celles-ci permettent de ralentir la

réPLICATION virale et diminuent considérablement la morbidité et la mortalité. Cependant il n'existe pas, à ce jour, de traitement curatif de l'infection par le VIH.

1.2. Epidémiologie

1.2.1. Dans le Monde

Fin 2010, le nombre de patients atteints par le VIH était estimé à 34 millions (ONU AIDS) dont 2,7 millions de personnes nouvellement infectées par le virus dans l'année [6]. Près de 68 % des personnes vivant avec le VIH résident en Afrique subsaharienne. Le deuxième taux le plus fort de prévalence du VIH concerne la région des Caraïbes, malgré l'amélioration de l'accès aux soins qui a permis une nette diminution de l'incidence du VIH dans cette région.

2010: A global view of HIV infection

33.3 million people [31.4–35.3 million] living with HIV, 2009

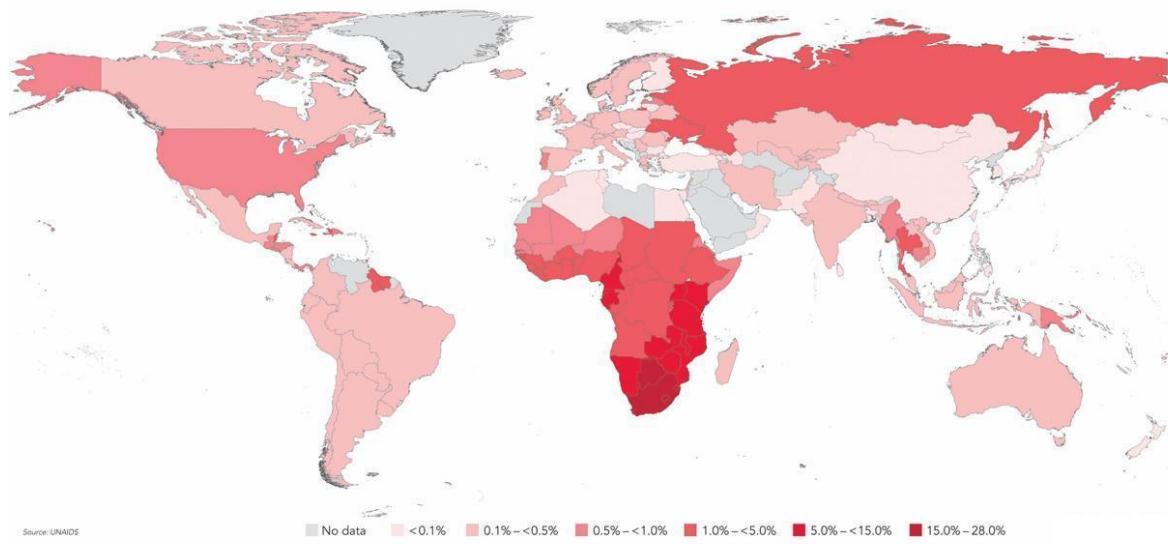


Figure 1. Prévalence de l'infection VIH dans le monde en 2010

1.2.2. En France

En 2010, on estime le nombre de patients séropositifs au VIH à environ 152000, mais 50000 personnes ignoreraient leur séropositivité au VIH [7].

L'âge moyen des patients est de 43 ans et 33,3 % sont des femmes.

Le nombre de séroconversion au VIH est évalué à environ 6500 cas/an dont 67% d'homme. Le mode de contamination le plus fréquent est par relation hétérosexuelle (60%).

L'évaluation du nombre de perdus de vue (PDV) est difficile car les principales études concernent la file active des patients. La mention principale des PDV dans les publications est liée au biais qu'ils induisent dans les statistiques.

1.2.3. En pays de Loire

La cohorte de patients en 2011 est de 3310 patients dont 137 nouveaux patients ayant découvert leur séropositivité dans l'année. Dans la file active de la région, 788 patients sont au stade SIDA (23,8%). L'âge moyen de la file active est de 45,4 ans et 67,2% sont des hommes. Le principal mode de contamination est par rapport hétérosexuel (43%) [8].

En 2009, à Nantes, près de 80% des patients suivis sont nés en métropole (dont 77% sont des hommes) et 16,5 % sont originaires d'Afrique subsaharienne (dont 71% sont des femmes) [9].

1.2.4. En Maine et Loire

La file active des patients est de 617 patients en 2011 dont 41 nouveaux patients ayant découverts leur séropositivité. Sur l'ensemble de la file active, 66% sont des hommes et 43% ont été contaminés par relation hétérosexuelle, 35% ont été contaminés par des rapports homo ou bisexuels, près de 6 % ont été contaminés par l'utilisation de drogue par voie intraveineuse. L'âge moyen de la population suivie est de 45 ans.

1.3. Prise en charge médicale de l'infection VIH

L'infection par le VIH est considérée désormais comme une pathologie chronique. Alors qu'il y a quelques années, l'évolution naturelle de la maladie conduisait irrémédiablement au SIDA et au décès, l'avènement des multithérapies antirétrovirales (HAART) a permis une réduction impressionnante de la mortalité et de la morbidité [10].

Cependant, comme toute affection de longue durée, elle nécessite un suivi médical régulier.

Cette prise en charge rapprochée a plusieurs objectifs :

- La mise en place d'un traitement adéquat au moment le plus favorable. En effet, l'instauration des traitements se fait en fonction de l'évaluation régulière des patients, clinique et biologique (taux de lymphocytes T4 et charge virale).
- L'évaluation de l'efficacité des traitements antirétroviraux. Ainsi, un traitement optimal conditionne la bonne évolution de la pathologie avec une action sur la prophylaxie des infections opportunistes [11] et sur la morbi-mortalité [12].
- La surveillance de la tolérance clinique et biologique au traitement.
- L'amélioration de la compliance, car il est en effet nécessaire d'assurer un conseil régulier aux patients suivis au long cours [13]. En 2006, une équipe parisienne a établi l'importance d'assurer le suivi dès le début de la prise en charge pour une meilleure compliance [14] et pour une prévention plus efficace de l'échec virologique.

L'efficacité de la prise en charge est importante à deux niveaux :

- Au niveau individuel : il est en effet établi, que l'espérance de vie des patients séropositifs tend à rejoindre celle de la moyenne nationale selon le temps passé au-dessus de 500 CD4/mm³. Cette valeur est directement conditionnée par la qualité et la régularité de la prise du traitement et du suivi [15-17].
- Au niveau collectif car il est aussi prouvé que les patients bénéficiant d'un traitement antirétroviral efficace ont moins de risque de transmettre le VIH à leur partenaire, puisqu'il existe une corrélation entre le risque de transmission et la valeur de la charge virale [18]. De plus il a été prouvé que les interruptions thérapeutiques favorisaient le risque de sélection de virus résistants [19, 20].

Dans le rapport YENI de 2010, il est établi que les méthodes favorisant l'adhésion aux soins et aux traitements doivent garder un haut degré de priorité [7]. L'étude sur les patients PDV du réseau VIH revêt alors toute son importance. Elle va permettre d'évaluer l'incidence des ruptures de suivi, mais aussi d'établir d'éventuels facteurs favorisants la perte de vue afin d'apporter une attention particulière auprès des populations les plus à risques.

1.4. Les patients séropositifs au VIH perdus de vue dans la littérature

1.4.1. Définition de la perte de vue

La définition de patients PDV varie en fonction de la pathologie, de la région géographique et de la population visée.

Les patients séropositifs au VIH nécessitent un suivi régulier en vue de contrôler les résultats immuno-virologiques, de surveiller les effets indésirables liés au traitement mais aussi d'assurer un soutien à l'observance. En France, un suivi tous les 3 à 6 mois est nécessaire selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé [21]. Ces consultations peuvent éventuellement être assurées par un médecin de ville ou le médecin traitant mais un bilan annuel doit être effectué par un spécialiste hospitalier [7].

Selon l'OMS les patients sont considérés comme PDV lorsque au moins 90 jours sont écoulés après le rendez-vous manqué. Certaines études utilisent une durée différente car selon les populations, régions ou pays, les modalités de suivi des patients VIH ou leur accès aux soins sont variables, ce qui montre la difficulté d'établir une définition universelle.

La plupart des études sur le sujet concernent les pays africains et reflètent donc d'une situation différente de celles des pays occidentaux (accès aux soins, mode de délivrance du traitement,...). Ainsi en Afrique, où la délivrance des traitements antirétroviraux se fait lors de la consultation mensuelle, un ou deux rendez-vous manqués correspondent à une rupture de suivi. En 2011, la méta-analyse de BENJAMIN concernant la population VIH d'Afrique,

d'Asie et d'Amérique latine, propose qu'un délai de 6 mois soit retenu pour définir un patient PDV [22].

Cependant, en France, dans le cadre des réseaux de coordination régionale de lutte contre le VIH (COREVIH) et d'après les recommandations de la Société Française de Lutte contre le SIDA, un patient est considéré comme «perdu de vue» après une année sans rendez-vous de suivi et ce critère est généralement retenu dans les pays développés [23].

1.4.2. Incidence des patients perdus de vue dans la littérature

Dans l'étude de la cohorte ANRS primo qui concerne les patients diagnostiqués séropositifs au VIH lors de la primo-infection, le taux de perte de vue à un an du diagnostic était de 7,5%.

Aux Etats-Unis, une étude chez les patients VIH retrouve une incidence de PDV de 5,5 pour 100 personnes-année chez les patients non traités et de 4,2 pour 100 personnes-année dans le groupe des patients recevant un traitement antirétroviral [24].

La majorité des études sur le sujet concerne le continent africain où le système de santé et d'accès aux soins est différent du système occidental. Les résultats ne sont donc pas comparables. Cependant, dans une méta-analyse de 2009 incluant 17 études (dont 16 concernaient le continent africain), l'incidence des PDV était de 12 à 87%, mais 40% d'entre eux étaient en fait des décès [25]. Cette analyse met en évidence l'importance d'évaluer le « statut vital » des patients, d'une part pour évaluer l'incidence réelle des PDV mais aussi pour connaître la cause du décès (SIDA, néoplasie...).

En 2008, une étude européenne retrouve une incidence de PDV de 3,72 pour 100 personnes-année avec une variation selon les pays de 0,67 à 13,35 pour 100 personnes-année. Cette étude met, elle aussi, l'accent sur l'importance de déterminer le statut vital des patients PDV [23].

L'étude rétrospective française de LANOY retrouve un taux de PDV sur l'année 1999 de 7,5%. Parmi eux près de 30% des patients étaient décédés [26]. Par ailleurs l'analyse multicentrique de NDIAYE, sur la population VIH du Nord-Pas De Calais, publiée en 2009, retrouve une incidence de 3,5 pour 100 personnes-année sur la période de janvier 1997 à décembre 2006 [27].

1.4.3. Facteurs de risques de perte de vue dans la littérature

Aux USA, une étude sur les ruptures de suivi met en évidence un risque plus important chez les patients âgés de moins de 50 ans, chez les patients non traités par antirétroviraux, et ceux qui ont une charge virale supérieure à 400 copies/ml. Dans le groupe sans traitement antirétroviral le taux de perte de vue est plus important chez les hommes, les personnes ayant arrêté leur scolarité avant 16 ans, les utilisateurs de drogues par voie injectable et les fumeurs [24].

Dans le Nord de la France, les facteurs de risque de perte de vue identifiés sont l'âge inférieur à 30 ans, la contamination par utilisation de drogues intraveineuses ou l'origine africaine subsaharienne. Au cours du suivi, ne pas recevoir de traitement antirétroviral ou être en échappement thérapeutique (charge virale détectable malgré le traitement) constitue un facteur de risque de perte de vue [27].

2. OBJECTIFS

2.1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'incidence de la perte de vue chez les patients suivis dans le réseau VIH de Maine et Loire.

Il s'agit de quantifier le nombre réel de patients PDV, en excluant les patients décédés (dont la mort n'était pas enregistrée dans les fichiers informatiques) et les patients ayant déménagé et dont le suivi s'est poursuivi dans un autre département.

2.2. Objectif secondaire

L'objectif secondaire est d'identifier les facteurs de risque (FDR) prédictifs de ruptures réelles de suivi des patients du réseau pour améliorer la prise en charge. Des facteurs démographiques (sex, âge, région de naissance,...), sociologiques (situation conjugale, activité professionnelle, médecin traitant...) et médicaux (statut biologique et clinique lors du dépistage et de la perte de vue, traitements antirétroviraux éventuels,...) ont ainsi été étudiés.

3. MATERIEL ET METHODE

3.1. Matériel

3.1.1. Définition « perte de vue » utilisée

Les patients ont été considérés comme PDV au-delà d'une année sans rendez-vous de suivi, consultation ou hospitalisation [8].

3.1.2. Population étudiée

Dans cette enquête, les critères d'inclusion retenus sont

- Patient majeur
- Suivi dans le service de maladie infectieuse du CHU d'Angers
- Diagnostic de séropositivité pour le VIH
- Absence de consultation ou d'hospitalisation de jour pendant 1 an après la dernière consultation (entre décembre 2003 et avril 2012)

Le principal critère d'exclusion est le décès, enregistré dans le logiciel informatique du CHU d'Angers.

La population séropositive au VIH a été identifiée dans un premier temps par l'intermédiaire des données du laboratoire de Virologie du CHU d'Angers sur les critères de quantification de l'ARN viral du VIH ou de la charge virale (CV). Parmi ces patients, ceux n'ayant pas eu de recours dans le Service de Maladie Infectieuse (SMIT) du CHU d'Angers depuis avril 2011 ont été identifié PDV.

Les données de ces dossiers ont été croisées à celles des dossiers informatiques partagés (utilisés par les services de l'hôpital d'Angers) et associées à l'étude des dossiers d'archives. Elles ont permis d'exclure les patients décédés, les patients non séropositifs au VIH, les patients qui ont été pris en charge dans un autre centre, les patients toujours suivis au CHU d'Angers (changement de nom, suivi dans un autre service...) et les dossiers inconnus (pour lequel le résultat biologique retrouvé n'a pas donné lieu à la création de dossiers patients).

Enfin, une enquête, effectuée par courrier, auprès des médecins traitants des PDV a permis d'identifier d'autres patients décédés et de nouveaux déménagements.

3.2. Méthode

3.2.1. Critères analysés

L'étude a consisté en une analyse rétrospective des dossiers des patients retenus selon les critères d'inclusion définis auparavant.

Le calcul de l'incidence a été évalué pour 100 personnes-années sur la période de décembre 2003 à avril 2012.

Plusieurs critères ont été recherchés :

- Démographiques (sexe, âge, pays de naissance, lieu d'habitation ...)
- Sociaux (activité professionnelle, statut marital, enfants, couverture sociale...)
- Médicaux (stade clinique et biologique lors du diagnostic et lors de la perte de vue, traitement reçu...)

L'origine ethnique a été évaluée grâce au pays de naissance ou l'existence d'un séjour de plus de 6 mois dans un autre pays [8].

Le stade clinique de l'infection VIH a été établi grâce à la classification du « Centers for Disease Control and Prevention » CDC [28].

L'échec virologique a été défini pour les PDV qui recevaient un HAART par une charge virale supérieure à 2,3 log/ml lors de la perte de vue [26, 27], alors que pour les patients de la file active 2011, l'échec virologique a été défini par l'existence de deux charges virales consécutives supérieures à 2,3 log/ml sous traitement antirétroviral [7].

La co-infection par le Virus de Hépatite C (VHC) a été définie par la présence d'anticorps VHC positifs et PCR positives. Concernant l'infection par le virus de l'Hépatite B (VHB), elle a été définie par la présence d'Antigène Hbs positifs.

3.2.2. Méthodes statistiques

Ces critères ont été comparés statistiquement à ceux de la file active 2011 du réseau Maine et Loire. Ainsi les données relevées chez les PDV au moment de la perte de vue ont été comparés à celles de la file active au 31 décembre 2011 (âge, charge virale, taux de CD4). Les données ont été analysées dans un premier temps par méthode statistique avec calcul des Odds Ratio (OR) par test de Fisher avec un intervalle de confiance (IC) par méthode de Woolf pour une probabilité $\alpha = 0.05$ en mode univarié. Dans un second temps, les principaux critères connus dans la littérature ou identifiés par analyse univariée comme influençant le risque de PDV ont été analysés en mode multivarié.

4. RESULTATS

4.1. Effectif de l'étude

Entre décembre 2003 et avril 2012, l'effectif initial recueilli après analyse des résultats biologiques était de 209. L'étude du dossier informatique partagé (crossway) et des dossiers d'archives a permis d'exclure 141 patients:

- 21 patients étaient décédés,
- 30 n'étaient pas séropositifs au VIH,
- 69 patients étaient suivis dans un autre centre,
- 15 étaient toujours suivis au CHU d'Angers,
- 6 dossiers étaient inconnus et non référencés sur le logiciel crossway.

Ainsi 68 dossiers correspondaient aux critères définis précédemment. L'enquête effectuée auprès des médecins traitants de ces patients a permis d'établir que :

- 6 patients supplémentaires étaient décédés au décours de la rupture de soins,
- 8 patients avaient déménagé dans un autre département et étaient suivi dans un autre centre.

Les données suivantes reposent sur l'analyse des dossiers des 54 dossiers restants considérés comme «perdus de vue réels».

4.2. Incidence des PDV

L'incidence moyenne des PDV sur la période de janvier 2004 à mai 2011 est de 1,36 pour 100 personnes-année (IC à 95% [0.96-1,72]). Elle varie en fonction de l'année de 0 en 2005 à 2,39 (IC à 95% [1.13-3.55]) pour 100 personnes-année en 2010.

Taux d'incidence annuelle des PDV du réseau VIH de Maine et Loire

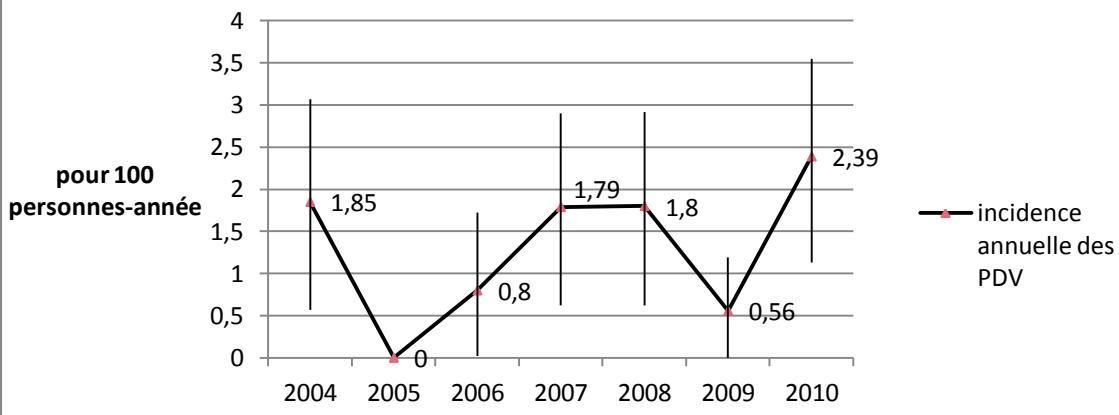


Figure 2. Incidence des PDV du réseau VIH de Maine et Loire au cours du temps

4.3. Données épidémiologiques

4.3.1. Origine ethnique

Sur l'ensemble de la population PDV, 75,5% sont des hommes. Cinquante trois pourcents des PDV sont nés en France et 29,62 % des PDV sont originaires d'Afrique subsaharienne ($OR=2,12$; IC à 95% [1,14-3,94] ; $p\approx0,024$).

Parmi les femmes PDV, 53,8% sont nées en Afrique Subsaharienne ($OR=7,09$; IC à 95% [1,953-28,08] ; $p\approx0,001$).

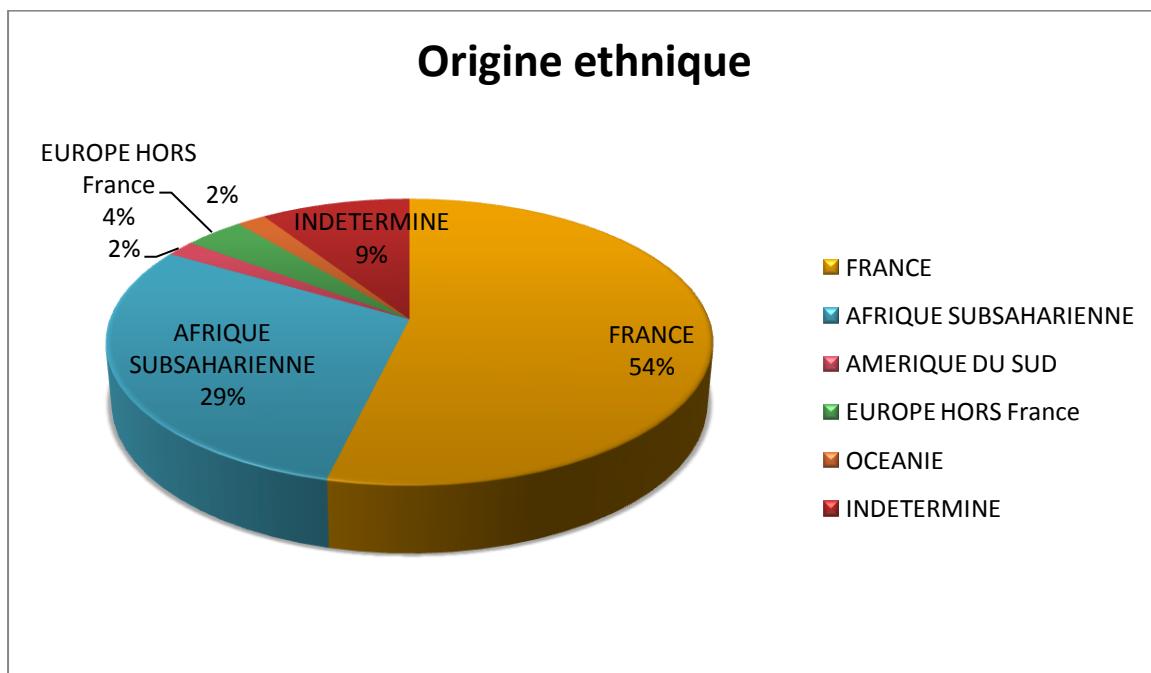


Figure 3. Origine ethnique de la population PDV

4.3.2. Lieu de résidence

Les lieux de résidences ont été réunis en 4 sous-groupes en fonction de la distance séparant le domicile et le CHU d'Angers. Ainsi, 55% des PDV habitent à une distance inférieure à 20 km du CHU d'Angers. Vingt pourcent des PDV habitent hors du département versus 13,9 % dans la file active (OR = 1,57 ; IC à 95% [0,70-3,26] ; p≈0,222).

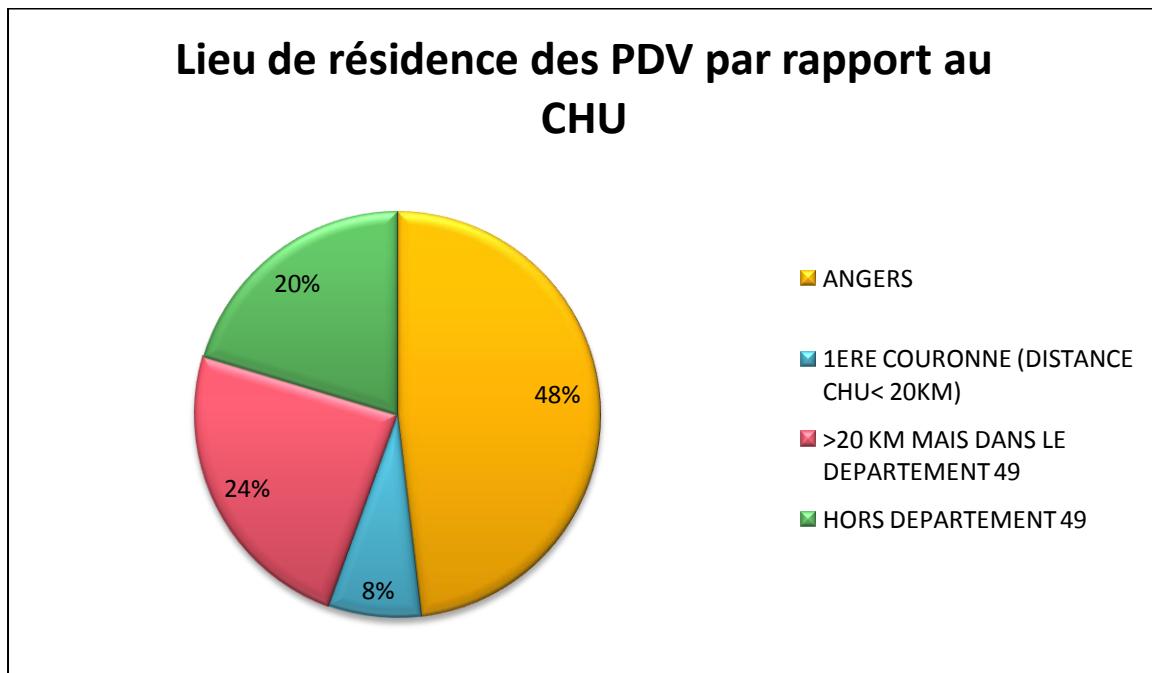


Figure 4. Répartition de la population PDV en fonction de la distance entre leur lieu d'habitation et le CHU d'Angers

4.4. Analyse socioéconomique

4.4.1. L'activité professionnelle

Parmi les PDV, 37,7% ont une activité professionnelle (30% chez les femmes). Trois patients PDV sont en invalidité.

4.4.2. Couverture sociale

Sur la population étudiée, 29,6% bénéficient de la complémentaire médicale universelle complémentaire (CMU-C) (OR=3,00 ; IC à 95% [1,49-5,83] ; p≈0,001).

Deux patients PDV relèvent de l'Aide Médicale d'Etat (AME).

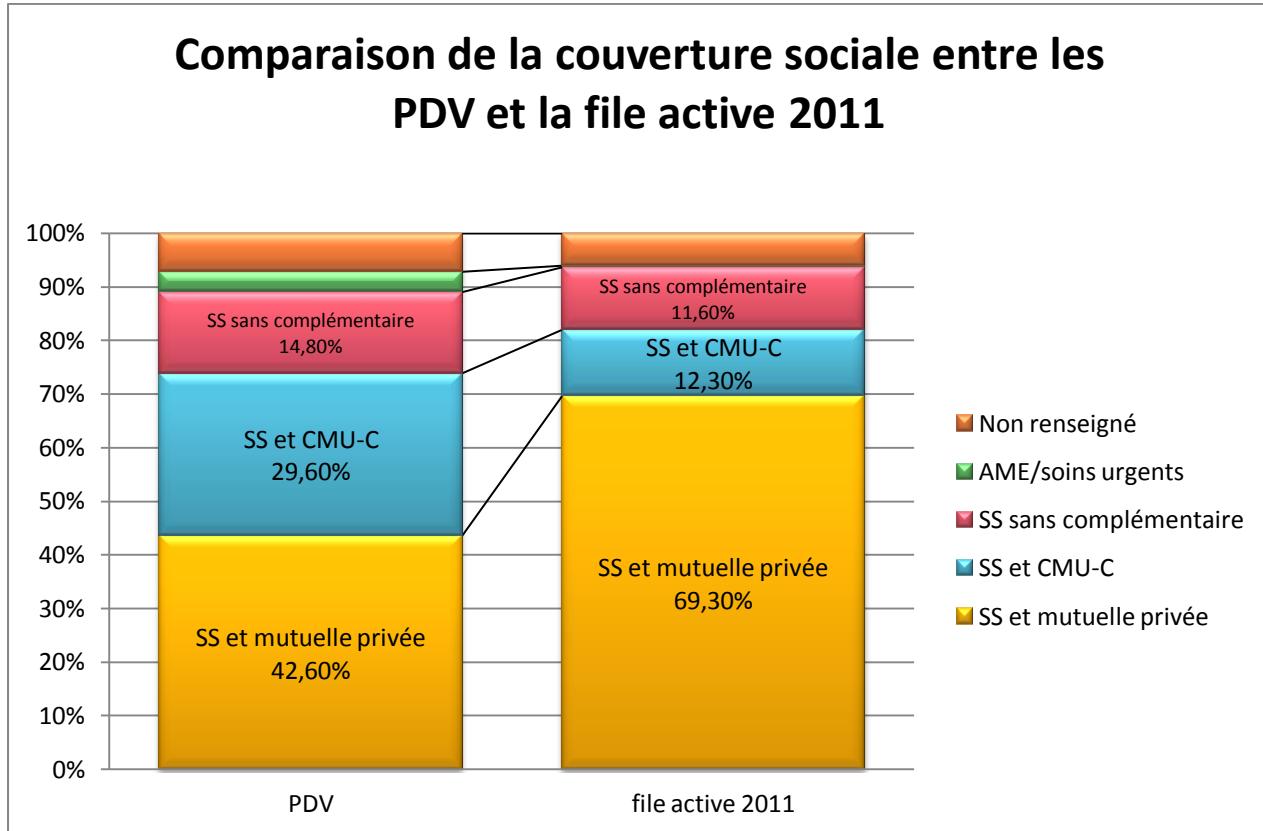


Figure 5. Comparaison de la couverture sociale entre les PDV et la file active 2011 du CHU d'Angers

4.4.3. La situation familiale

Sur l'ensemble de l'effectif, 32% des PDV sont en couple, 43 % sont célibataires et 41 % ont des enfants mais ce taux augmente à 84 % chez les femmes perdues de vue. Toutes les patientes perdues de vue originaires d'Afrique subsaharienne ont au moins un enfant.

4.5. Suivi médical primaire

Parmi les patients PDV, 15 n'ont pas de médecins traitants ou ne souhaitent pas que leur médecin soit informé du diagnostic versus 11/617 dans la file active 2011 (OR=19,12 ; IC à 95% [7,5 – 50] ; p<0.0001).

4.6. Analyse des données médicales au moment du dépistage

4.6.1. Age au diagnostic

La moyenne de l'âge au diagnostic des PDV est de 32 ans (32,9 pour les femmes et 31,1 pour les hommes). Les patients dépistés avant 40 ans ont un risque plus important de PDV ($OR=3,34$; IC à 95 % [1,52-8,34] ; $p\approx0,0009$). A l'inverse, les patients diagnostiqués après 40 ans représentent 14,8 % des PDV versus 30 % dans la file active ($OR=0,4$; IC à 95% [0,18 ; 0,09] ; $p\approx0,02$). Chez les hommes PDV, la moyenne d'âge de dépistage est de 31 ans versus 36 ans chez les hommes de la file active (test de Student : statistique de Qobs -2,7 ; $p\approx0,009$).

Parmi les PDV, 35% ont été dépistés avant l'âge de 30 ans et 14 % ont été diagnostiqués séropositifs après 50 ans.

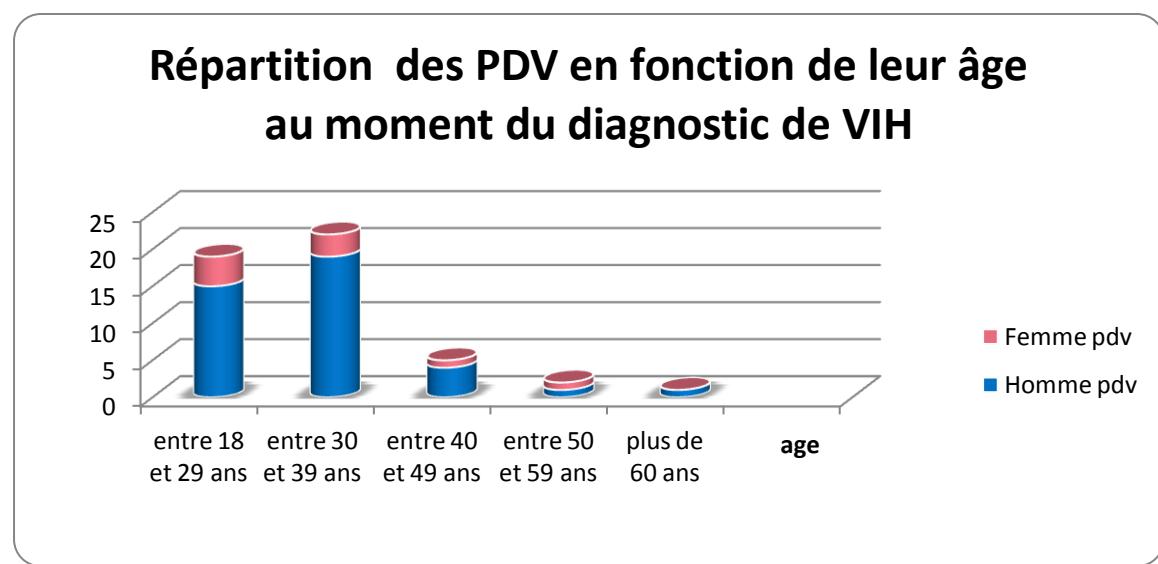


Figure 6. Répartition des PDV en fonction de leur âge au moment du diagnostic de la séropositivité au VIH

4.6.2. Mode de transmission du virus

La contamination est d'origine hétérosexuelle pour 39% d'entre eux et d'origine homo ou bisexuelle pour 30% ce qui est similaire aux proportions de la file active d'Angers.

Chez les hommes, 39% des PDV ont été contaminés par rapport homo-bisexuel (versus 52% dans le files active 2011 ($OR=0,58$; IC à 95 % [0,29-1,17] ; $p\approx0,14$)). La contamination par utilisation de drogue intraveineuse représente 7,4 % des PDV versus 5.8% pour la file active 2011 ($OR=1,29$; IC à 95 % [0,32-3,82] ; $p\approx0,55$).

Par ailleurs, 5 % des PDV ont été contaminés par transfusion ou accident d'exposition au sang (AES) versus 2 % de la file active (OR ajusté en analyse multivariée = 2,73 ; IC à 95% [0,73 – 10,20] ; p≈0,12).

Répartition du mode de contamination chez les PDV

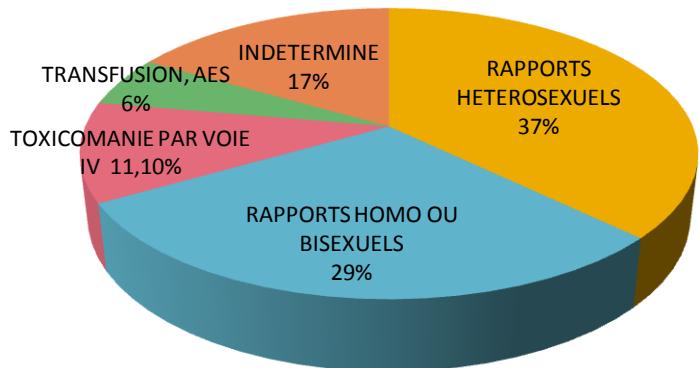


Figure 7. Répartition du mode de contamination chez les patients PDV

Comparaison du mode de contamination du VIH entre les PDV et la file active 2011 du CHU d'Angers

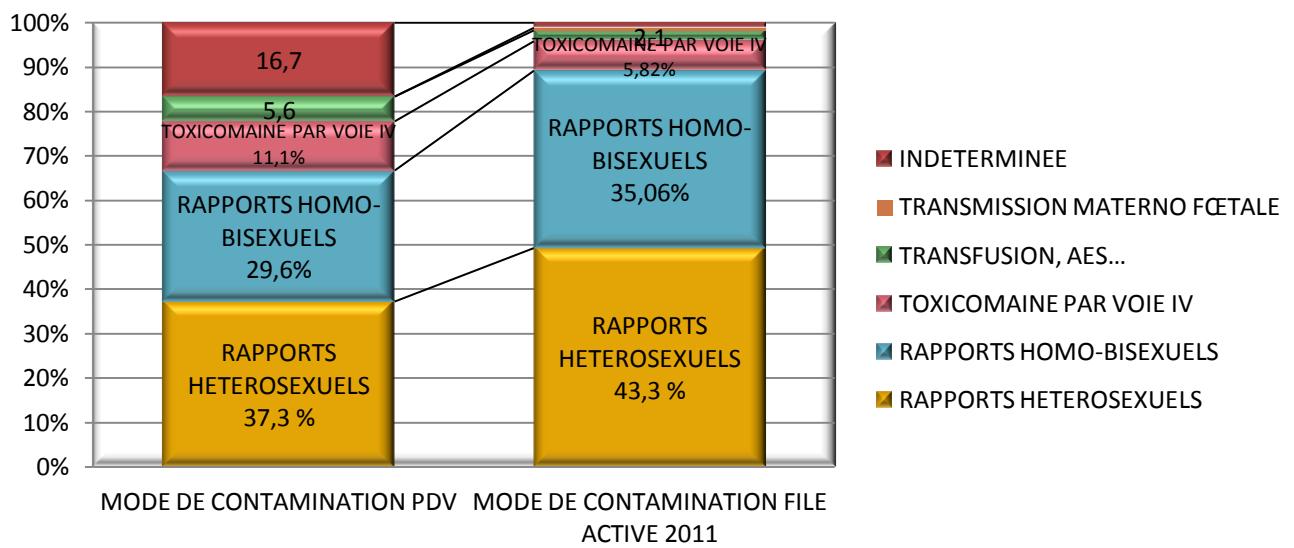


Figure 8. Comparaison du mode de contamination du VIH entre les patients PDV et la file active du CHU d'Angers

4.6.3. Stade clinique

Sur la population étudiée, 4 cas présentaient un stade C (SIDA) lors du dépistage soit une proportion de 7%.

4.6.4. Stade biologique

Parmi les patients pour lesquels les valeurs biologiques lors du diagnostic de séropositivité au VIH étaient renseignées (n=34), 6 présentaient un taux de CD4 < à 200/mm³ soit 11,5%. A l'inverse, ils sont 27 % à avoir un taux de CD4, lors du diagnostic, supérieur à 500 CD4/mm³. La moyenne du taux de CD4 chez les PDV, lors du diagnostic, était de 409/mm³.

La charge virale moyenne lors du diagnostic (pour les dossiers renseignés n=22) était de 4.1 log/mm³ et 10% présentait une charge virale supérieure à 5 log/mm³ (OR=0,29 ; IC à 95% [0,1-0,89]).

Le rapport moyen CD4/CD8 (n=18) était de 0,526.

4.7. Données médicales lors de la perte de vue

4.7.1. Age

L'âge moyen lors de la perte de vue est de 39 ans avec une moyenne chez les femmes de près de 38 ans et chez les hommes de plus de 40 ans. Près de la moitié des PDV (48%) sont âgés de moins de 40 ans, versus 29 % dans la file active (OR=2,23 ; IC 95% [1,22-4,07] ; p≈0,005).

4.7.2. Suivi médical

La durée moyenne de suivi entre le diagnostic de séropositivité et la perte de vue est de 8,6 années mais 22% ont interrompu le suivi moins de 2 ans après le diagnostic (OR = 2,86 ; IC à 95% [1,33-5,79] ; p≈0,004).

Chez les femmes, la durée moyenne de suivi est d'environ 5 ans et 30 % d'entre elles ont été perdues de vue moins de 2 ans après le diagnostic. Dans la population née en Afrique subsaharienne, la durée moyenne de suivi est de 4,25 années mais 46,6% de ces patients sont perdus de vue moins de 2 ans après le diagnostic de VIH.

Dans la population contaminée par rapport homo ou bisexuel, la durée moyenne de suivi est de plus de 10 ans et un seul d'entre eux a été perdu de vue moins de 2 ans après le diagnostic.

Répartition du mode de contamination en fonction de la durée moyenne de suivi

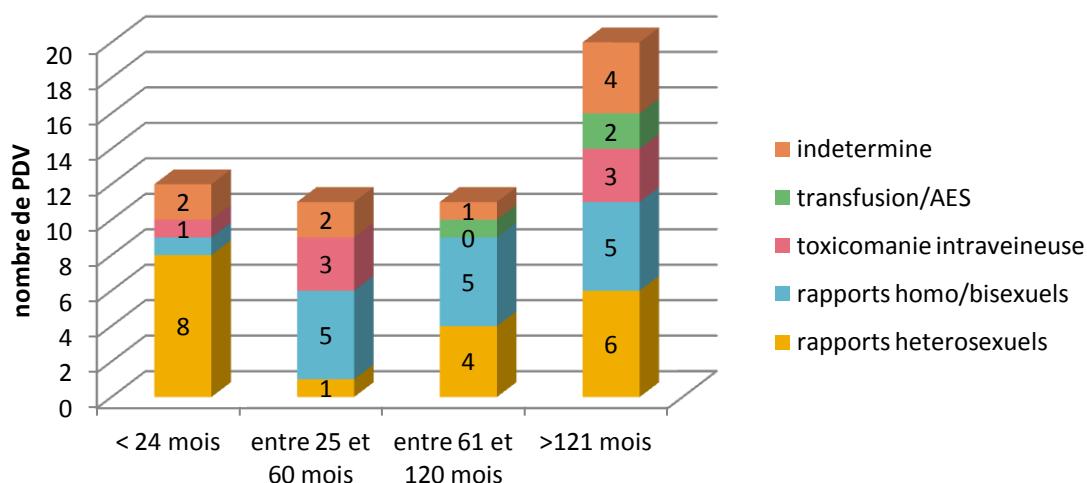


Figure 8. Répartition du mode de contamination en fonction de la durée moyenne de suivi

4.7.3. Stade clinique au moment de la perte de vue

Au moment de la perte de vue, 12,1% des PDV sont au stade SIDA soit OR=0,33 ; IC 95% [0,15-0,74] ; $p \approx 0,004$). Ce taux est similaire dans les différents sous-groupes étudiés (mode de contamination, sexe, origine ethnique). Un seul cas de patiente PDV était au stade SIDA (soit 7 %).

4.7.4. Statuts immuno-virologiques et échec virologique

La moyenne de la charge virale des PDV lors de la rupture de suivi est de 2,04 log versus 1,31 log dans la file active (soit statistique de Qobs 2,920 ; IC à 95% [0,22- 1,24] ; $p \approx 0,005$). Parmi la population PDV, 41 % ont une charge virale indétectable (46% chez les femmes PDV) et 51,9% ont une charge virale $\leq 2,3$ log. Parmi les patients traités depuis plus de 6 mois, seuls 23 avaient une charge virale $\leq 2,3$ log (69,96 %) alors que cette proportion atteint 93,4% de la file active 2011 du Maine et Loire (OR=0,14 ; IC à 95% [0,08-0,26] ; $p < 0,0001$).

La moyenne des CD4 observée lors de la perte de vue est de 457 CD4/mm³. Seuls 7% des PDV présente un taux de CD4 inférieur à 200/mm³ et 35% des PDV avait un taux de CD4 supérieur à 500/mm³. Dans la population PDV issue d'Afrique subsaharienne, le taux

moyen de CD4 est de 550/mm³ et seul un patient présente un taux de CD4 < 200/mm³ (6% des PDV nés en Afrique subsaharienne). Parmi les femmes PDV, aucune n'avait un taux de CD4< 200/mm³.

La moyenne du ratio CD4/CD8 est de 0,62 au moment de la perte de vue mais 11% d'entre eux ont un ratio supérieur à 1 et 41 % ont un ratio inférieur à 0,5.

Un taux de CD4 compris entre 200 et 350 /ml lors du suivi est un FDR de perte de vue (OR=2.40 ; IC à 95% [1.17-4.69] ; p≈0,009)

4.7.5. Prise en charge thérapeutique

4.7.5.1. Absence de traitement antirétroviral (HAART)

Lors de la rupture de suivi, 28% des PDV identifiés n'avaient pas de traitement antirétroviral alors que dans la file active 2011 de Maine et Loire, 91,6% en bénéficiait (OR=5,23 ; IC à 95% [2,71-10,07] ; p<0,0001). Le taux de patientes non traitées augmente à 50 % chez les femmes PDV versus 6% dans la file active (OR=6,90 ; IC à 95 % [2,22-19,70] ; p≈0,0004). Parmi la population PDV originaire d'Afrique subsaharienne, 50 % ne reçoit pas de HAART versus 4,3 % de la population originaire d'Afrique Subsaharienne dans la file active (OR=23,11 ; IC à 95 % [4,98-129,81] ; p < 0,0001).

4.7.5.2. Traitement antirétroviral

Le délai moyen entre l'initiation du traitement par antirétroviraux et la perte de vue est de 8 ans (6,6 années pour les femmes). Neuf pourcents des PDV avaient eu une initiation de traitement par antirétroviraux depuis moins de 2 ans.

Parmi les patients bénéficiant d'un traitement antirétroviral, 26,57 % ont eu un changement de traitement moins de un an avant la perte de vue.

4.7.5.3. Posologie

Le nombre moyen de comprimés par jour pris par les patients PDV sous traitement antirétroviral est de 2,58. Mais 32,35 % ont 5 comprimés ou plus par jour. La moyenne du nombre de prise de traitement reparti sur la journée est de 1,28 et 11,7% de la population PDV traitée ont trois prises de traitements antirétroviraux par jour.

4.8. Les co-infections virales

Quatre patients PDV présentent une infection active au virus de l'hépatite C soit 7,69% de la population étudiée.

Un seul patient parmi les PDV est suivi pour une co-infection à l'hépatite B active.

Tableau I. Critères sociaux, démographiques et médicaux des PDV comparés à la population de la file active du CHU d'Angers ou la population VIH dépistée en France en 2010.

caractéristiques	PDV	File active 2011	Population dépistée 2010	OR (IC à 95%)	p
N	54	617	6300		
SEXE					
Homme	41	413		1.56 (0.79 ; 3.24)	0.22
Femme	13	204		0.64 (0.31 ; 1.26)	0.22
PAYS D'ORIGINE					
France	29	499		0.27 (0.15 ; 0.5)	<0.0001
Afrique Subsaharienne	16	102		2.12 (1.14 ; 3.94)	0.024
Amérique du Sud	1	1			
Europe hors France	2	5			
Asie	0	3			
Océanie	1	0			
Amérique du Nord	0	1			
Afrique du nord	0	2			
Indéterminé	5	4			
DISTANCE DOMICILE /CHU					
Angers	26	276		1.15 (0.66 ; 2.01)	0.67
< 20 km	4	94		0.45 (0.16 ; 1.28)	0.16
> 20 km dans le département	13	161		0.89 (0.46 ; 1.72)	0.87
Hors département	11	86		1.57 (0.70 ; 3.26)	0.22
ASSURANCE MALADIE					
Sécurité Sociale seule	8	72		1.32 (0.51 ; 2.97)	0.51
SS et CMU-C	16	76		3.00 (1.49 ; 5.83)	0.001
SS et Mutuelle privée	24	429		0.35 (0.19 ; 0.64)	<0.0001
AME/ soins urgents	2	2			
Non renseigné	4	37			
SUIVI MEDICAL PRIMAIRE					
Médecin traitant	40	606			
Pas de médecin traitant	14	11		19.12 (7.5 ; 49.9)	<0.0001
AGE AU DIAGNOSTIC					
<29 ans	22	225		1.19 (0.97 ; 2.11)	0.55
Entre 30 et 39 ans	24	200		1.66 (0.90 ; 3.03)	0.09
≥ 40 ans	8	185		0.41 (0.18 ; 0.88)	0.02
Non renseigné	2	7			
MODE DE CONTAMINATION					
Rapports hétérosexuels	20	269		0.76 (0.40 ; 1.40)	0.39
Hommes	14	108		1.47 (0.68 ; 3.02)	0.27
Femmes	6	161		0.35 (0.12 ; 0.85)	0.01
Rapports homo-bisexuels	16	217		0.58 (0.29 ; 1.17)	0.14
Toxicomanie IV	4	36		1.29 (0.32 ; 3.82)	0.55
Transfusion /AES	3	13		2.73 (0.48 ; 10.38)	0.13
Transmission materno-	0	3			

fœtale					
Indéterminée	9	79			
STADE CLINIQUE AU DIAGNOSTIC					
Stade A et B	35	4410			
Stade C	5	1890	0.33 (0.10 ; 0.85)	0.01	
Non renseigné	14				
STADE BIOLOGIQUE AU DIAGNOSTIC					
CD4 > 500 /ml	13	2268	1.1 (0.50 ; 2.31)	0.85	
200 < CD4 < 500 /ml	15	2142	1.53 (0.72 ; 3.19)	0.27	
CD4 < 200/ ml	6	1890	0.50 (0.17 ; 1.23)	0.13	
Non renseigné	19				
Charge virale moyenne (écart-type)	4.18 (1.03)				
AGE LORS DE PDV					
< 30 ans	5	50	1.15 (0.34 ; 3.07)	0.79	
Entre 30 et 39 ans	21	131	2.35 (1.25 ; 4.36)	0.006	
Entre 40 et 49 ans	20	216	1.1 (0.62 ; 1.96)	0.76	
Entre 50 et 59 ans	4	148	0.25 (0.09 ; 0.7)	0.003	
≥60 ans	4	72	0.61 (0.21 ; 1.74)	0.5	
STADE CLINIQUE LORS DE PDV					
Stade A et B	41	426	1.41 (0.72 ; 2.95)	0.35	
Stade C	7	191	0.33 (0.15 ; 0.74)	0.004	
Non renseigné	6				
STADE BIOLOGIQUE LORS DE PDV					
CD4> 350/ml	31	448	0.51 (0.28 ; 0.94)	0.02	
200< CD4 < 350/ml	15	85	2.40 (1.17 ; 4.69)	0.009	
CD4< 200/ml	3	48	0.69 (0.13 ; 2.28)	0.79	
Non renseigné	5	36			
ECHEC VIROLOGIQUE					
(patients sous HAART)					
CV moyenne (écart-type)	2.48(1.56)	1.81(0.67)			0.001
CV ≤2,3 log copies/ml	23	536	0.11 (0.05 ; 0.21)	<0.0001	
CV≥ 2,3 log copies/ml	12	38	4.35 (1.91 ; 9.28)	<0.0001	
HAART					
Oui	35	568	0.16 (0.08 ; 0.32)	<0.0001	
Non	17	49	5.32 (2.60 ; 10.50)	<0.0001	
Non renseigné	2				
COINFECTIONS ACTIVES					
VHC actif	4	40			
VHB actif	1	17			
CMV	1	3			

Tableau II - Critères sociaux, démographiques et médicaux des PDV comparés à la population de la file active du CHU d'Angers ajustés en analyse multivariée sur Pays d'origine, Assurance Maladie, Suivi médical primaire, Mode de contamination, Stade clinique, Stade biologique avant la perte de vue ou au 31/12/11, Age au diagnostic, Statut HAART, échec virologique

Caractéristiques	PDV	File active 2011	OR ajusté	p
N	54	617		
SEXE				
Homme	41	413	1.48 (0.80 ; 2.74)	0.21
Femme	13	204		
PAYS D'ORIGINE				
France	29	499	0.31 (0.18 ; 0.55)	<0.0001
Afrique subsaharienne	16	102	2.1 (1.1 ; 3.95)	0.019
Amérique du Sud	1	1		
Europe hors France	2	5		
Asie	0	3		
Océanie	1	0		
Amérique du Nord	0	1		
Afrique du Nord	0	2		
Indéterminée	5	4		
DISTANCE DOMICILE/CHU				
Angers	26	276	1.14 (0.65 ; 1.99)	0.64
< 20 km	4	94	0.45 (0.14; 1.3)	0.13
> 20 km dans le département	13	161	0.9 (0.42 ; 1.78)	0.75
Hors département	11	86	1.52 (0.77 ; 3.22)	0.21
ASSURANCE MALADIE				
Sécurité sociale seule	8	72	1.31 (0.59 ; 2.95)	0.5
SS et CMU-C	16	76	2.96 (1.56 ; 5.62)	0.001
SS et Mutuelle privée	24	429	0.38 (0.21 ; 0.66)	<0.0001
AME/ soins urgents	2	2		
Non renseigné	4	37		
AGE AU DIAGNOSTIC				
<30 ans	22	225	1.19 (0.67 ; 2.11)	0.54
Entre 30 et 39 ans	24	200	1.64 (0.93 ; 2.89)	0.08
> 40 ans	8	185	0.4 (0.18 ; 0.88)	0.02
Non renseigné	2	7		
MODE DE CONTAMINATION				
Rapports hétérosexuels	20	269	0.77 (0.43 ; 1.37)	0.37
Hommes	14	108	1.64 (0.85 ; 3.15)	0.14
Femmes	6	161	0.36 (0.14 ; 0.87)	0.02
Rapports homo-bisexuels	16	217	0.78 (0.42 ; 1.45)	0.43
Toxicomanie IV	4	36	1.29 (0.43 ; 3.87)	0.65
Transfusion / AES	3	13	2.73 (0.73 ; 10.20)	0.12
Transmission materno-fœtale	0	0		
Indéterminé	9	79		

AGE LORS DE LA PDV				
< 30 ans	5	50	1.15 (0.34 ; 3.07)	0.79
Entre 30 et 39 ans	21	131	2.32 (1.29 ; 4.17)	0.004
Entre 40 et 49 ans	20	216	1.03 (0.61 ; 1.95)	0.77
Entre 50 et 59 ans	4	148	0.26 (0.08 ; 0.77)	0.007
≥60 ans	4	72	0.6 (0.20 ; 1.77)	0.36
STADE CLINIQUE LORS DE PDV				
Stade A et B	41	426	1.36 (0.73 ; 2.52)	0.33
Stade C	7	191	0.34 (0.14 ; 0.77)	0.007
Non renseigné	6			
STADE BIOLOGIQUE LORS DE PDV				
CD4> 350 /ml	31	448	0.54 (0.31 ; 0.95)	0.03
200<CD4<350/ml	15	85	2.38 (1.24 ; 4.55)	0.007
CD4< 200/ml	3	48	0.7 (0.20 ; 2.39)	0.79
Non renseigné	5	36		
HAART				
Oui	35	568	0.23 (0.13 ; 0.42)	<0.0001
Non	17	49	5.23 (2.71 ; 10.07)	<0.0001
Non renseigné	2			
ECHEC VIROLOGIQUE (sous HAART)				
CV moyenne (écart-type)	2.04 (1.54)	1.31 (0.84)	(0.22 ; 1.24)	0.006
CV<2 .3 log copies /ml	23	536	0.14 (0.08 ; 0.26)	<0.0001
CV ≥2.3 log copies /ml	12	38	4.31 (2.07 ; 8.98)	<0.0001

5. DISCUSSION

Les principaux FDR de PDV identifiés dans cette étude sont l'origine d'Afrique subsaharienne, la couverture sociale par CMU-C, l'absence de médecin traitant, l'âge <40 ans (lors du diagnostic ou lors du suivi), le diagnostic récent <2 ans, l'échec virologique, un taux de CD4 moyen entre 200 et 350/ml et l'absence de traitement antirétroviral . Les facteurs diminuant significativement le risque de PDV sont l'âge de diagnostic >40 ans, la couverture sociale par une mutuelle privée, l'activité professionnelle et le stade clinique SIDA (lors du diagnostic de séropositivité au VIH ou lors du suivi).

L'incidence des PDV du Maine et Loire est en moyenne de 1,36 pour 100 personnes-année sur la période étudiée, ce qui est cohérent avec l'étude internationale multicentrique d'EuroSida [23] qui retrouvait une incidence des PDV variant de 0,67 à 13,35 pour 100 personnes-année. La comparaison avec les autres études est rendue difficile par la différence de définition ; en effet l'étude du Maine et Loire a pris en compte les PDV réels avec exclusion des décès alors que plusieurs études ont calculé l'incidence à partir de l'absence de consultation au-delà de un an et d'autre sont des analyses prospectives qui ont permis l'inclusion des patients au suivi intermittent.

Le taux de CD4, lors du diagnostic, est similaire à la moyenne nationale [29]. Le sexe ne semble pas influencer le risque de PDV. La distance entre le lieu de soins et le domicile ne n'induit pas de différence statistiquement significative par rapport aux patients de la file active de 2011. De même, la comparaison des différents modes de contamination ne permet pas de déterminer un facteur risque de PDV.

Certains facteurs de risques, retrouvés dans cette étude, ont été identifiés dans d'autres analyses. Ainsi l'âge jeune [27, 30, 31], l'absence de médecin traitant [22,23], l'absence d'activité professionnelle [26], l'origine étrangère et plus particulièrement d'Afrique subsaharienne [26] [27] [30], la couverture médicale universelle [30, 32], l'absence de traitement antirétroviraux [24, 27, 31], le diagnostic récent [26] et l'échappement thérapeutique [26] [27] sont des facteurs associés à un risque de perte de vue plus important.

Par ailleurs, dans notre effectif de PDV le nombre de femmes ayant des enfants à charge semble important mais n'a pu être comparé au taux de la file active en raison de données partiellement renseignées. Le mode de contamination par utilisation de drogue

intraveineuse est généralement retrouvé comme FDR de PDV dans la littérature [26, 27, 30] ce qui n'est pas statistiquement significatif dans cette étude ($OR=1,29$; IC [0,43-3,87] ; $p\approx0,65$). La différence tient probablement au fait que ce mode de contamination est devenu rare [8] et que la prévalence de la contamination par utilisation de drogues intraveineuses étaient plus importante dans les études antérieures.

A l'inverse, certains facteurs sont identifiés dans la littérature et dans cette étude comme diminuant le risque de PDV. Ainsi, l'activité professionnelle [33], le stade clinique SIDA [26, 27], sont associés à un risque de PDV diminué. Les patients contaminés par rapports homo ou bisexuels semblent moins à risque de perte de vue même si la différence n'est pas statistiquement significative dans cette étude alors que c'est généralement un critère validé dans les publications françaises [26, 27]. Par ailleurs, l'activité professionnelle retrouvée chez les PDV du Maine et Loire comparée à l'étude de Dray-Spira de 2002 sur le taux d'activité professionnelle des patients VIH en France met en évidence que l'activité professionnelle diminue le risque de perte de vue ($OR=0,39$; IC [0,2-0,71] ; $p\approx0,0008$) [33]. Concernant le stade clinique lors du diagnostic de séropositivité, la proportion des stades SIDA chez les PDV a été comparée à celle des dépistage positifs en 2010 (7% versus 29%) [7]. Le fait d'être dépisté au stade SIDA constitue un facteur diminuant le risque de perte de vue ($OR=0,28$; IC [0,09-0,84]). Au delà de 50 ans, le risque de PDV est diminué avec $OR=0,31$; IC à 95% [0,12-0,69] ; $p\approx0,001$. Les patients diagnostiqués après 40 ans sont moins à risque de perte de vue ($OR=0,4$; IC à 95 % [0,18 ; 0,88] ; $p\approx0,02$).

L'étude angevine retrouve un risque plus important de PDV chez les patients contaminés par AES ou transfusion, ce qui n'est pas retrouvé dans les autres publications françaises [26, 27]. Mais ce critère, ajusté en mode multivarié, n'est pas statistiquement significatif. D'autre part, il apparaît dans cette étude que 20% des PDV habitent hors du département versus 13,9% dans la file active soit $OR=1,52$; IC à [0,77-3,22]. La faiblesse de l'effectif étudié ne permet pas d'obtenir des statistiques significatives mais permet d'envisager que l'augmentation de la distance entre le domicile et le lieu de soins soit un facteur de risque de perte de vue.

L'un des principaux biais de cette étude est en lien avec la faiblesse de l'effectif analysé, diminuant ainsi la valeur des tests statistiques. D'autre part, le mode d'identification des PDV utilisé n'a pas permis de prendre en compte les patients PDV qui ont un suivi intermittent (interruption pendant quelques années puis reprise de suivi...). Par ailleurs,

l'étude étant rétrospective, certaines variables notamment sociodémographiques n'étaient pas renseignées dans les dossiers. Les dossiers étudiés étaient repartis sur plusieurs années au cours desquelles le mode de contamination et la prise en charge notamment thérapeutique du VIH s'est modifiée. Ainsi le nombre de traitement reçu, la tolérance clinique et biologique n'ont pu être comparé à ceux de la file active en raison d'une amélioration notable des thérapeutiques (nombre de comprimés, tolérance...). Les données socioprofessionnelles (activité professionnelle, situation familiale) n'ont pu être comparées à celle de la file active, ces critères étant renseigné très partiellement au niveau administratif.

Enfin, malgré l'identification des facteurs de risque de perte de vue, il faut reconnaître que la population étudiée est hétérogène et qu'il n'est pas possible d'établir un profil unique de patient perdu de vue.

6. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Nous avons tenté d'identifier les facteurs de risques sociodémographiques et les caractéristiques cliniques et comportementales de perte de vue. Le but était d'établir quels sont les patients qui requièrent une attention particulière lors de leur prise en charge afin de favoriser la poursuite de leur suivi et le traitement de leur infection VIH. Ainsi les patients diagnostiqués récemment ou à un âge jeune, originaires d'Afrique subsaharienne, bénéficiant de la CMU, n'ayant pas de médecin traitant, ne recevant pas de traitement antirétroviral ou en échec virologique doivent bénéficier d'un suivi optimisé pour diminuer le risque de perte de vue. Ils pourraient ainsi bénéficier d'une prise en charge personnalisée lors des consultations en éducation thérapeutique. Ce travail a, par ailleurs, mis en évidence l'importance d'établir des stratégies de relance auprès de ces patients (notamment par l'intermédiaire des médecins traitants) pour favoriser la poursuite ou la reprise d'un suivi.

7. BIBLIOGRAPHIE

- [1] Pilly E, ed. Polycopié du collège des enseignants de médecine infectieuse et tropicale 2010.
- [2] Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983 May 20;220(4599):868-71.
- [3] Friedland GH, Klein RS. Transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*. 1987 Oct 29;317(18):1125-35.
- [4] ONUAIDS. Report on the global AIDS epidemic: HIV/AIDS (UNAIDS); 2006.
- [5] Epstein JB, McCarthy GM. Progress in HIV and AIDS care. *J Can Dent Assoc*. 1996 Nov;62(11):866-7.
- [6] ONUAIDS. RAPPORT ONUSIDA SUR L'ÉPIDÉMIE MONDIALE DE SIDA; 2010.
- [7] Yeni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH; 2010.
- [8] COREVIH. rapport épidémiologique des Pays de Loire coordination régionale de lutte contre le VIH 2011.
- [9] COREVIH. rapport épidémiologique Pays de Loire: coordination régionale de lutte contre le VIH 2009.
- [10] Palella FJ, Jr., Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Sep;43(1):27-34.
- [11] Schwoebel V, Delmas MS, Michon C, Hubert JS, Couturier E, Morlat P, et al. [Factors associated with medical management of HIV infected persons in two French districts, 1993-1995]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2000 Jan;48(1):7-15.
- [12] Marimoutou C, Poizot-Martin I, Loundou AD, Cassuto JP, Obadia Y. [Causes of hospitalization and death in the MANIF 2000 cohort, composed of HIV-infected patients contaminated by intravenous drug use, 1995-1999]. *Presse Med*. 2003 Apr 5;32(13 Pt 1):587-94.
- [13] Pradier C, Bentz L, Spire B, Tourette-Turgis C, Morin M, Souville M, et al. Efficacy of an educational and counseling intervention on adherence to highly active antiretroviral therapy: French prospective controlled study. *HIV Clin Trials*. 2003 Mar-Apr;4(2):121-31.
- [14] Berki-Benhaddad Z, Ecobichon JL, Mentre F, Capillon A, Certain A, Secondi C, et al. [Adherence intervention for HIV-infected patients receiving antiretroviral treatment. Implementation and initial assessment]. *Presse Med*. 2006 Sep;35(9 Pt 1):1241-8.
- [15] Lamiraud K, Moatti JP, Raffi F, Carrieri MP, Protopopescu C, Michelet C, et al. Adherence to and effectiveness of highly active antiretroviral treatment for HIV infection: assessing the bidirectional relationship. *Med Care*. May;50(5):410-8.
- [16] Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, Sabin C, Mocroft A, Wasmuth JC, et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 >/=500/mm³ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol*. Apr;41(2):433-45.
- [17] Mills EJ, Nachega JB, Bangsberg DR, Singh S, Rachlis B, Wu P, et al. Adherence to HAART: a systematic review of developed and developing nation patient-reported barriers and facilitators. *PLoS Med*. 2006 Nov;3(11):e438.
- [18] Homans J, Christensen S, Stiller T, Wang CH, Mack W, Anastos K, et al. Permissive and protective factors associated with presence, level, and longitudinal pattern of cervicovaginal HIV shedding. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999). May 1;60(1):99-110.
- [19] Bangsberg DR, Acosta EP, Gupta R, Guzman D, Riley ED, Harrigan PR, et al. Adherence-resistance relationships for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness. *Aids*. 2006 Jan 9;20(2):223-31.

- [20] Gardner EM, Sharma S, Peng G, Hullsiek KH, Burman WJ, Macarthur RD, et al. Differential adherence to combination antiretroviral therapy is associated with virological failure with resistance. *Aids*. 2008 Jan 2;22(1):75-82.
- [21] santé cdhad. Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH); 2007.
- [22] Chi BH, Yiannoutsos CT, Westfall AO, Newman JE, Zhou J, Cesar C, et al. Universal definition of loss to follow-up in HIV treatment programs: a statistical analysis of 111 facilities in Africa, Asia, and Latin America. *PLoS Med*. 2011 Oct;8(10):e1001111.
- [23] Mocroft A, Kirk O, Aldins P, Chies A, Blaxhult A, Chentsova N, et al. Loss to follow-up in an international, multicentre observational study. *HIV Med*. 2008 May;9(5):261-9.
- [24] Krishnan S, Wu K, Smurzynski M, Bosch RJ, Benson CA, Collier AC, et al. Incidence rate of and factors associated with loss to follow-up in a longitudinal cohort of antiretroviral-treated HIV-infected persons: an AIDS Clinical Trials Group (ACTG) Longitudinal Linked Randomized Trials (ALLRT) analysis. *HIV Clin Trials*. Jul-Aug;12(4):190-200.
- [25] Brinkhof MW, Pujades-Rodriguez M, Egger M. Mortality of patients lost to follow-up in antiretroviral treatment programmes in resource-limited settings: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2009;4(6):e5790.
- [26] Lanoy E, Lewden C, Lievre L, Tattevin P, Boileau J, Aouba A, et al. How does loss to follow-up influence cohort findings on HIV infection? A joint analysis of the French hospital database on HIV, Mortalite 2000 survey and death certificates. *HIV Med*. 2009 Apr;10(4):236-45.
- [27] Ndiaye B, Ould-Kaci K, Salleron J, Bataille P, Bonnevie F, Choisy P, et al. Incidence rate and risk factors for loss to follow-up in HIV-infected patients from five French clinical centres in Northern France - January 1997 to December 2006. *Antivir Ther*. 2009;14(4):567-75.
- [28] Curran JW, Selik RM, Solomon SL, Luger AF. [Classification of manifestations in the course of infection with the human immunodeficiency virus (HIV)]. *Wien Med Wochenschr*. 1988 Oct 31;138(19-20):504-8.
- [29] Cazein F PJ, Imounga L et al. surveillance du dépistage et du diagnostic de l'infection VIH et du SIDA, france 2008. BEHweb 2009 [cited 2008; Available from:
- [30] Lebouche B, Yazdanpanah Y, Gerard Y, Sissoko D, Ajana F, Alcaraz I, et al. Incidence rate and risk factors for loss to follow-up in a French clinical cohort of HIV-infected patients from January 1985 to January 1998. *HIV Med*. 2006 Apr;7(3):140-5.
- [31] Haddow LJ, Edwards SG, Sinka K, Mercey DE. Patients lost to follow up: experience of an HIV clinic. *Sex Transm Infect*. 2003 Aug;79(4):349-50.
- [32] Mugavero MJ, Lin HY, Allison JJ, Willig JH, Chang PW, Marler M, et al. Failure to establish HIV care: characterizing the "no show" phenomenon. *Clin Infect Dis*. 2007 Jul 1;45(1):127-30.
- [33] Dray-Spira R, Gueguen A, Ravaud JF, Lert F. Socioeconomic differences in the impact of HIV infection on workforce participation in France in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Public Health*. 2007 Mar;97(3):552-8.

8. LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figure 1. Prévalence de l'infection VIH dans le monde en 2010.....	p 16
Figure 2. Incidence des PDV du réseau VIH de Maine et Loire au cours du temps.....	p 26
Figure 3. Origine ethnique de la population PDV.....	p 26
Figure 4. Répartition de la population PDV en fonction de la distance entre leur lieu d'habitation et le CHU d'Angers.....	p 27
Figure 5. Comparaison de la couverture sociale entre les PDV et la file active 2011 du CHU d'Angers.....	p 28
Figure 6. Répartition des PDV en fonction de leur âge au moment du diagnostic de la séropositivité au VIH.....	p 29
Figure 7. Répartition du mode de contamination chez les patients PDV.....	p 30
Figure 8. Comparaison du mode de contamination du VIH entre les patients PDV et la file active du CHU d'Angers.....	p 30
Figure 9. Répartition du mode de contamination en fonction de la durée moyenne de suivi.....	p 32
Tableau I. Critères sociaux, démographiques et médicaux des PDV comparés à la population de la file active du CHU d'Angers ou la population VIH dépistée en France en 2010.....	p 35
Tableau II - Critères sociaux, démographiques et médicaux des PDV comparés à la population de la file active du CHU d'Angers ajustés en analyse multivariée sur Pays d'origine, Assurance Maladie, Suivi médical primaire, Mode de contamination, Stade clinique et Stade biologique avant la perte de vue ou au 31/12/11, Age au diagnostic, statut HAART, échec virologique	p 37

9. TABLES DES MATIERES

1. INTRODUCTION	p 15
 1.1.L'infection par le Virus d'Immunodéficience Humaine	p 15
1.1.1. Définition	p 15
1.1.2. Découverte et identification du VIH	p 15
 1.2.Epidémiologie	p 16
1.2.1. Dans le Monde	p 16
1.2.2. En France	p 17
1.2.3. En Pays de Loire	p 17
1.2.4. En Maine et Loire	p 17
 1.3.Prise en charge médicale de l'infection VIH	p 18
 1.4.Les patients séropositifs au VIH perdus de vue dans la littérature.....	p 19
1.4.1. Définition de la perte de vue	p 19
1.4.2. Incidence des patients perdus de vue	p 20
1.4.3. Facteurs de risques de perte de vue dans la littérature	p 21
2. OBJECTIFS	
 2.1. Objectif principal	p 22
 2.2.Objectif secondaire	p 22
3. MATERIEL ET METHODE	p 23
 3.1.Matériel	p 23
3.1.1. Définition de « perte de vue »	p 23
3.1.2. Population étudiée	p 23
 3.2.Méthode	p 24
3.2.1. Critères analysés	p 24
3.2.2. Méthodes statistiques	p 24

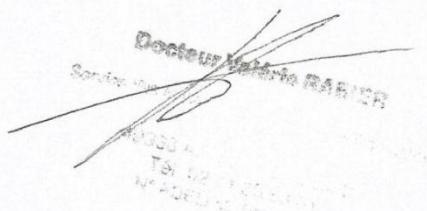
4. RESULTATS.....	p 25
4.1. Effectif de l'étude.....	p 25
4.2. L'incidence des PDV.....	p 25
4.3. Données épidémiologiques.....	p 26
4.3.1.1. Origine ethnique.....	p 26
4.3.1.2. Lieu de résidence.....	p 27
4.4. Données socioéconomique.....	p 27
4.4.1. L'activité professionnelle.....	p 27
4.4.2. Couverture sociale.....	p 27
4.4.3. La situation familiale.....	p 28
4.5. Suivi médical primaire	p 28
4.6. Analyse des données médicales au moment du dépistage	p 29
4.6.1. Age au diagnostic.....	p 29
4.6.2. Mode de transmission du virus.....	p 29
4.6.3. Stade clinique.....	p 31
4.6.4. Stade biologique.....	p 31
4.7. Données médicales lors de la perte de vue.....	p 31
4.7.1. Age.....	p 31
4.7.2. Suivi médical.....	p 31
4.7.3. Stade clinique au moment de la perte de vue.....	p 32
4.7.4. Statuts immuno-virologiques.....	p 32
4.7.5. Prise en charge thérapeutique.....	p 33
4.7.5.1. Absence de traitement antirétroviral.....	p 33
4.7.5.2. Traitement antirétroviral.....	p 33
4.7.5.3. Posologie.....	p 33
4.8. Les co-infections virales.....	p 34
5. DISCUSSION.....	p 40
6. CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	p 42
7. BIBLIOGRAPHIE.....	p 43

8. <u>LISTES DES FIGURES ET TABLEAUX</u>	p 45
9. <u>TABLES DES MATIERES</u>	p 46

PERMIS D'IMPRIMER

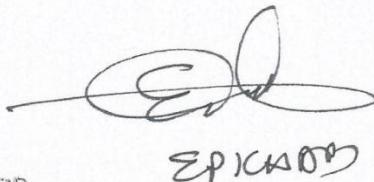
THÈSE DE Mademoiselle NEVEU Amélie

Vu, le Directeur de thèse



Docteur Evelyne PICHARD
Service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses
CHU Angers - CHU de la Mayenne
Tél. 02 41 35 32 70
E-mail : eveline.pichard@univ-angers.fr

Vu, le Président du jury de thèse



EPIKAOS

Dr E. PICHARD
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Service de Maladies Infectieuses et Immunologie
CHU 49032 ANGERS Cedex 3
Tél. 02 41 35 32 70
E-mail : eveline.pichard@univ-angers.fr

**Vu, le Doyen de la
Faculté de Médecine
d'ANGERS**



Professeur I. RICHARD



Vu et permis d'imprimer

