

Nouvelles thérapies du VIH: Allègement et individualisation du traitement

Une démarche d'ingénieurs pour répondre aux problèmes liés à l'arrivée de nouveaux traitements contre le VIH à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière.

Dans le cadre de notre module «Métiers de l'Ingénieur Généraliste» à MINES ParisTech, nous avons travaillé en novembre 2017 sur les nouvelles thérapies du VIH, avec l'aide du Dr Tubiana de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière.

L'arrivée sur le marché de nouveaux traitements antirétroviraux par injections représente une innovation majeure pour les patients infectés par le VIH. Nous avons donc cherché à évaluer les conséquences et à optimiser l'apport de cette innovation via une démarche d'ingénieur, afin de proposer un traitement allégé et individualisé, et une réduction des coûts de prise en charge.

Trois axes ont orienté le projet : une étude logistique et économique visant à estimer les restructurations nécessaires au sein de l'hôpital ; une proposition de système de parrainage pour aider les patients à accéder aux nouvelles thérapies ; et la création d'un protocole visant à individualiser au mieux les nouvelles thérapies.

Des injections mensuelles pour les patients atteints du VIH

Aujourd'hui plusieurs nouveaux traitements, développés dans le but d'alléger ou individualiser la prise en charge des patients, vont bientôt être disponibles. Une des pistes est de réduire le nombre de molécules composant le traitement de référence (trithérapie quotidienne) en réduisant le nombre de molécules à deux seulement. Une autre possibilité envisagée est de diminuer le nombre de prises hebdomadaires (tra-

tement quatre ou cinq jours sur sept). Cependant ces stratégies ne font qu'introduire un changement quantitatif et nécessitent une observance d'autant plus stricte de la part du patient que le traitement est potentiellement moins robuste à l'émergence de résistances. La nouvelle stratégie thérapeutique à laquelle nous nous sommes particulièrement intéressés est celle de l'injection de médicaments à effet retard, administrés en une prise mensuelle, par voie intramusculaire. On peut y voir des avantages évidents en cas de difficultés d'accès aux soins, la possibilité d'assouplir la discipline demandée aux patients et ceci pourrait en outre permettre une meilleure confidentialité, le patient n'ayant pas à déterminer de médicament. Il faut cependant mentionner que les injections peuvent être douloureuses et requièrent un personnel qualifié.

L'introduction prochaine de ce traitement soulève un certain nombre de questions. Comment gérer le temps supplémentaire demandé au personnel et nécessaire à la réalisation de ces injections dans des hôpitaux déjà saturés ? Le relais pourrait-il être pris par des professionnels de santé en ville ? Comment évaluer les coûts potentiels supplémentaires ? Enfin les patients non observants de leur trithérapie quotidienne par voie orale sembleraient a priori être exclus de cette innovation car le traitement par injections nécessite d'avoir au préalable une charge virale indétectable

grâce à un traitement en comprimés. Or souvent, la non observance résulte de la contrainte que représente une prise quotidienne de comprimés et ces patients pourraient bénéficier d'injections mensuelles. Dès lors comment résoudre ce paradoxe ? Il semble donc pertinent d'anticiper ces problèmes et d'y apporter des solutions.

Une charge économique et logistique lourde pour le système de santé

L'introduction des injections à effet retard dans le traitement de l'infection par le VIH entraîne un besoin de personnel qualifié, en ville ou à l'hôpital. Le rôle des infirmiers libéraux pourrait être crucial en assurant la transition entre hôpital et ville, allégeant quelque peu la pression sur les services hospitaliers. Sur la base d'une enquête limitée que nous avons menée auprès d'une dizaine d'infirmiers libéraux, nous avons cherché à évaluer le besoin en infirmiers, l'existence de possibles réticences à faire ces injections à des patients séropositifs. Le constat est positif, il y a suffisamment d'infirmiers libéraux, et ils seraient prêts à effectuer de telles injections. Enfin le coût de l'acte infirmier est négligeable (de l'ordre d'une dizaine d'euros pour deux injections chez le patient [2]) par rapport à celui du traitement.

D'un point de vue économique, cette stratégie thérapeutique est encore

Evolution des problématiques du VIH

Les problématiques liées à l'épidémie du VIH ont beaucoup évolué depuis la découverte du virus au début des années 80. Si les premiers traitements étaient lourds et peu efficaces, les nouvelles trithérapies ont permis de nettes améliorations de la qualité et de la durée de vie des patients séropositifs. Un traitement correctement pris permet en effet à une personne séropositive d'avoir une espérance de vie égale à la moyenne de la population et élimine tout risque de transmission du virus à ses partenaires sexuels. Ce traitement doit cependant être pris à vie car il n'éradique pas l'infection par le VIH.

La population des personnes infectées par le VIH est ainsi aujourd'hui vieillissante, et va devoir être traitée sur une

durée de plus en plus longue. En conséquence, la toxicité des médicaments, peu importante sur le court terme, devient un enjeu essentiel lorsqu'on envisage des années de traitement, de même que les interactions médicamenteuses pour les personnes âgées amenées à prendre plusieurs médicaments. L'allègement thérapeutique devient donc une thématique majeure : l'enjeu est de réduire au maximum les effets secondaires des médicaments et si possible leur quantité tout en préservant l'efficacité du traitement. Se pose également la question de l'observance des traitements sur le long terme. En effet, les patients infectés par le VIH doivent prendre un traitement contraignant, avec une ou plusieurs prises quotidiennes tout au long de leur vie, sans quoi il y a un risque de reprise de la réplication virale et de développement de résistances.

en phase de test et elle ne s'est pas encore vue attribuer d'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu), indicateur préalable à la détermination de son prix. Le coût de la solution injectable, n'est pas encore fixé et pourrait varier de 800 à plusieurs milliers d'euros [3]. La seule estimation possible actuellement se fait à partir du prix du comparateur pertinent. Pour obtenir une es-

timimation de l'impact économique de la mise en place des injections, nous avons

conçu et distribué un questionnaire aux patients séropositifs suivis dans le service des maladies infectieuses de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, dans le but de déterminer leur intérêt pour ces nouveaux traitements, ainsi que leurs habitudes. Nous avons ensuite retiré de ces patients intéressés par ce traitement la proportions de patients déjà résistants aux molécules utilisées dans les injections. En prenant le prix du comparateur pertinent pour celui des injections, notre étude nous indique une hausse des dépenses de la Sécurité Sociale liées aux coûts des médicaments et des consultations d'au moins 140 000 euros, pour le périmètre du service des maladies infectieuses de la Pitié.

Le traitement par injections laisse toutefois espérer une meilleure observance en particulier chez les patients qui suivent leur traitement quotidien de manière trop irrégulière et donc une diminution des échecs thérapeutiques. Ces échecs engendrent chaque année des surcoûts liés à des actes médicaux supplémentaires, qui pourraient être partiellement compensés grâce à la diminution du nombre d'échecs qu'entraînerait l'utilisation d'un traitement retard.

Briser le cercle vicieux d'une mauvaise observance

Le traitement par injections représente effectivement une solution particulièrement intéressante pour des patients non suffisamment observants de

leur traitement quotidien. Or pour bénéficier du traitement par injection, le patient doit suivre scrupuleusement une trithérapie par voie orale afin que la charge virale dans son sang soit indétectable - car l'efficacité du traitement n'a été validée qu'à cette condition -, mais aussi pour tester l'efficacité des molécules utilisées dans les injections et vérifier que le patient ne présente aucune intolérance à ces molécules.

Il existe donc une période pré-injection où le patient doit suivre une thérapie par voie orale avec une observance irréprochable. Comment alors aider les patients non observants et désireux de suivre un traitement par injection à prendre leur traitement par voie orale correctement lors de la phase pré-injection ? Pour répondre à cette problématique, nous avons envisagé un système de parrainage inter-patients visant à accompagner de façon personnalisée chaque patient ayant des difficultés d'observance chroniques (plus d'un oubli de comprimés par semaine) et intéressé par un basculement vers un traitement par injections à longue durée d'action. Nous avons souhaité que cet accompagnement soit opéré par d'autres patients infectés par le VIH afin qu'il représente un véritable soutien moral. La perspective de ne devoir se tenir à une observance rigoureuse et quotidienne que pendant une durée relativement courte (moins de 6 mois) avant de pouvoir bénéficier des injections, semble une incitation forte chez les patients interrogés à se contraindre à cette prise de traitement. Le traitement par injections représenterait ensuite un allègement des contraintes liées à la maladie dans la vie du patient.

Cet accompagnement ne peut être assimilé à un dispositif d'éducation thérapeutique, qui vise à informer les patients sur leur maladie et leur traitement de façon à ce qu'ils se prennent en charge correctement, et il existe déjà des infirmières formées à cette démarche à la Pitié Salpêtrière. Dans la stratégie retenue, le recrutement des « parrains » a lieu parmi les patients de l'hôpital, avec l'aide des médecins pour repérer les patients les plus observants et prêts à s'engager dans cette tâche. En estimant le nombre de patients de la Pitié Salpêtrière à parrainer grâce aux données médicales que nous avons pu consulter ainsi qu'aux résultats de l'enquête que nous avons menée, nous nous sommes donné un objectif de recrutement de 100 parrains pour 80 filleuls potentiels. Mais les personnels hospitaliers rencontrés ont tous souligné l'importance pour la réussite d'une telle action de parrainage, du bon fonctionnement du binôme parrain/filleul. Nous avons alors conçu un algorithme de «matching», reposant sur des critères d'appariement, notamment le mode de vie et les difficultés rencontrées dans la prise de traitements ARV, permettant la formation de binômes parrain/filleul cohérents. Notre projet de parrainage permettrait ainsi au plus grand nombre de bénéficier d'un traitement qui correspond à son mode de vie, et par ce biais pourrait participer à la réduction de l'écart entre le nombre de personnes suivies infectées par le VIH, et le nombre de patients dont le traitement est efficace.

On peut individualiser la fréquence des injections pour chaque patient en début de traitement

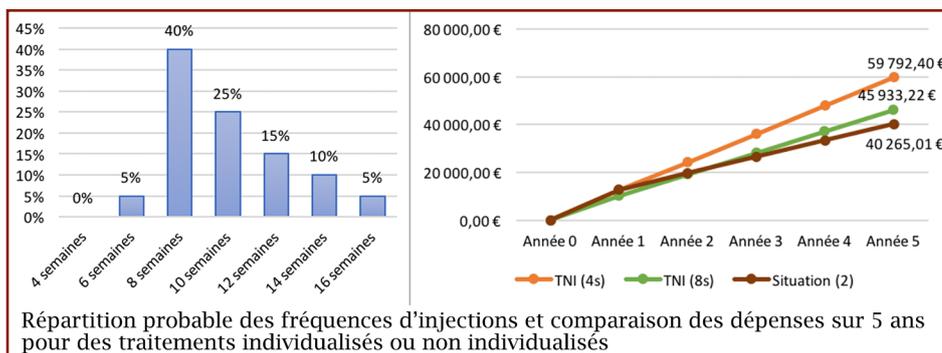
Nous avons vu que l'individualisation des traitements était également une problématique majeure. Outre une plus grande variété du panel thérapeutique apportée par l'arrivée des injections, nous avons estimé qu'il serait possible de pousser plus loin la personnalisation. En effet, l'étude LATTE-2 [1] révèle une grande diversité des profils pharmacocinétiques des molécules injectables chez les patients. Autrement dit, les molécules actives restent plus ou moins longtemps présentes dans l'organisme et à des niveaux variables selon les patients. Selon les individus, le produit injecté peut persister pendant des durées variables, jusqu'à plusieurs mois à des concentrations efficaces. L'option envisagée actuellement dans les études est une injection mensuelle pour assurer un traitement efficace à tous les patients. Nous proposons une autre option consistant à adapter la fréquence des injections au besoin de chaque patient en début de traitement. Ainsi, en suivant un protocole que nous avons établi, chaque

Jusqu'à un tiers d'économie sur le traitement du patient

Nous avons vu que l'individualisation des traitements était également une problématique majeure. Outre une plus grande variété du panel thérapeutique apportée par l'arrivée des injections, nous avons estimé qu'il serait possible de pousser plus loin la personnalisation. En effet, l'étude LATTE-2 [1] révèle une grande diversité des profils pharmacocinétiques des molécules injectables chez les patients. Autrement dit, les molécules actives restent plus ou moins longtemps présentes dans l'organisme et à des niveaux variables selon les patients. Selon les individus, le produit injecté peut persister pendant des durées variables, jusqu'à plusieurs mois à des concentrations efficaces. L'option envisagée actuellement dans les études est une injection mensuelle pour assurer un traitement efficace à tous les patients. Nous proposons une autre option consistant à adapter la fréquence des injections au besoin de chaque patient en début de traitement. Ainsi, en suivant un protocole que nous avons établi, chaque

Jusqu'à un tiers d'économie sur le traitement du patient

Nous avons vu que l'individualisation des traitements était également une problématique majeure. Outre une plus grande variété du panel thérapeutique apportée par l'arrivée des injections, nous avons estimé qu'il serait possible de pousser plus loin la personnalisation. En effet, l'étude LATTE-2 [1] révèle une grande diversité des profils pharmacocinétiques des molécules injectables chez les patients. Autrement dit, les molécules actives restent plus ou moins longtemps présentes dans l'organisme et à des niveaux variables selon les patients. Selon les individus, le produit injecté peut persister pendant des durées variables, jusqu'à plusieurs mois à des concentrations efficaces. L'option envisagée actuellement dans les études est une injection mensuelle pour assurer un traitement efficace à tous les patients. Nous proposons une autre option consistant à adapter la fréquence des injections au besoin de chaque patient en début de traitement. Ainsi, en suivant un protocole que nous avons établi, chaque



personne pourrait bénéficier d'un allègement de doses correspondant à la pharmacocinétique des médicaments dans son organisme. L'objectif du travail que nous avons mené est de guider et d'encourager de futures études cliniques après la mise sur le marché de ces injections.

En outre, nous nous sommes intéressés à l'impact économique d'un tel protocole à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière. Bien qu'en raison des nombreux tests à effectuer en début de traitement le coût attendu du calibrage soit important, celui-ci serait rapidement amorti. En effet, espacer les injections entraîne une économie majeure, car le coût principal de la prise en charge des patients est représenté par celui du médicament. Nous avons utilisé les résultats de l'étude LATTE-2 pour estimer la répartition des profils pharmacocinétiques des patients, ce qui nous a amené à proposer des scénarios plus ou moins optimistes. Avec nos hypothèses, on arrive ainsi à une économie maximale potentielle de l'ordre de 21 M€ sur 5 ans à l'échelle de l'hôpital et une économie annuelle entre 17% et 33% sur le traitement du patient. Ainsi, individualiser le traitement par injections en calibrant les fréquences nécessaires à chaque individu, permettrait un allègement thérapeutique important pour les patients, ainsi qu'une économie certaine pour le système de santé.

Nous nous sommes restreints dans nos travaux au cadre de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, où nous pouvons disposer d'informations précises. La démarche utilisée et les résultats obtenus sont cependant potentiellement extrapolables à d'autres hôpitaux de la région parisienne, ou de France.

Pauline Bucciarelli, Gabriel Carvalhana, Eloïse Colas, Victor Elie, Alexandre Gozlan, Inès Harang, Azilis Le Masne de Chermont, Mathieu Molina, Craig Pesme, Mathilde Pinon, Jules Samaran, Apolline Taillieu - École Nationale Supérieure des Mines de Paris.

Bibliographie

[1] *Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial*

[2] <https://api-site-cdn.paris.fr/images/116587.pdf>

[3] https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih_initiation.pdf