

 <p>LABORATOIRE BIOSAGA</p>	<p>Veille Sanitaire n°70 - La vitamine D / Les transmissions du VIH</p>	<p>Page 1 / 9</p> <p>Date d'application :</p>
<p>GEN-COM1-ENR007-76</p>	<p>Version : 1.0</p>	<p>2019-02-08</p>

Bonjour,

L'actualité du mois est riche ; commençons par le suivi épidémiologique de l'épisode de **grippe** en France :

- Forte augmentation de l'activité grippale en métropole
- Toutes les régions métropolitaines en épidémie
- Part importante de la grippe parmi les hospitalisations
- Co-circulation des virus A(H1N1)pdm09 et A(H3N2)
- En semaines 01 et 02 : excès de mortalité toutes causes observé chez les personnes de 15-64 ans et de 85 ans ou plus

Abordons maintenant un sujet sur lequel il est toujours bon de revenir faire une mise au point :

Controverses sur la vitamine D

Qu'est-ce que l'hypovitaminose D ? Quels sont les effets osseux et extra-osseux de la vitamine D ?

Quel type de vitamine D en thérapeutique ? Ce sont les trois questions auxquelles ont tenté de répondre les experts de la conférence internationale « *Controversies in Vitamin D* », qui s'est tenue à Pise (Italie) en juin dernier.

La vitamine D est avant tout un régulateur du métabolisme phospho-calcique, mais les progrès faits dans le dosage de ses métabolites et dans le diagnostic du déficit en vitamine D, ainsi que des données cliniques, permettent de penser qu'à côté de son rôle dans le métabolisme osseux, la vitamine D agit dans bien d'autres domaines.

Le dosage de la 25-hydroxy-vitamine D (25-OH-D), forme circulante de la vitamine D qui rend compte des réserves de l'organisme, est peu fiable, malgré l'utilisation de méthodes de dosage complexes.

Le dosage par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse est la référence, mais ce sont les techniques automatisées enzymo-immunologiques qui sont employées en pratique courante.

La plupart des recommandations estiment que des taux de 25-OH-D < 12 ng/ml (30 nmol/l) exposent à un risque accru de rachitisme et d'ostéomalacie, qu'un taux de 25-OH-D entre 20 et 50 ng/ml (50-125 nmol/l) est suffisant pour maintenir un squelette sain chez un individu en bonne santé. Il n'est pas certain que ces données soient pertinentes chez les personnes atteintes d'ostéoporose ou d'une hyperparathyroïdie primaire.

De nombreuses études cliniques et des méta-analyses ont examiné les effets de la vitamine D seule ou associée au calcium sur l'incidence des fractures, montrant qu'une supplémentation en vitamine D pouvait être efficace dans certains groupes, à la dose journalière de 800 UI. Ces groupes incluaient des personnes âgées > 70 ans, des personnes très déficientes en vitamine D, et des personnes institutionnalisées. Par contre d'autres méta-analyses n'ont pas retrouvé cette efficacité, ces résultats dépendant de paramètres spécifiques de l'analyse, qui varient selon les études, tels que l'âge, l'origine ethnique des groupes étudiés, la durée de l'étude, la supplémentation en calcium associée, etc.

La faiblesse musculaire est classiquement décrite comme un élément du déficit sévère en vitamine D, et on peut estimer qu'une supplémentation en vitamine D améliore alors la force musculaire. Dans des études observationnelles, un taux bas de 25-OH-D et un haut risque de chute et de fractures pouvaient aussi être liés au déficit musculaire. Des méta-analyses ont montré qu'une supplémentation « adaptée » en vitamine D diminuait le risque de chute et augmentait la force musculaire de personnes âgées et déficientes en vitamine D.

Pas de bénéfice prouvé en dehors du système musculo-squelettique

La vitamine D pourrait être impliquée, en dehors du système musculo-squelettique, dans la pathogénie de nombreuses affections dermatologiques, cardiovasculaires, immunologiques, métaboliques ou cancéreuses. Un intérêt compréhensible pour les bénéfices que pourrait apporter une supplémentation en vitamine D a motivé de nombreuses études cliniques. Malgré un immense intérêt, la supplémentation en vitamine D n'a pas (encore ?) montré de bénéfices de manière probante dans la plupart de ces domaines.

Il a été montré que la vitamine D3 était plus efficace que la vitamine D2 pour augmenter le taux plasmatique de la 25-OH-D, mais on peut raisonnablement prescrire l'une ou l'autre pour la prévention et le traitement d'une hypovitaminose, 400UI/j pour les enfants, 600 UI/j pour les adultes, et 800 UI/j après 70 ans. L'administration d'une dose de charge pour restaurer rapidement un statut normal en vitamine D s'est accompagnée, dans les études, d'une augmentation des chutes et des fractures. Les métabolites hydroxylés de la vitamine D -calcidiol, calcitriol, alfacalcidol- sont prescrits dans des pathologies spécifiques. Malgré les progrès faits dans la connaissance du métabolisme de la vitamine D, de son dosage, de ses activités biologiques classiques et non classiques, ainsi que de son utilisation thérapeutique, de nombreux travaux restent à mener.

Enfin, un dernier sujet épidémiologique qui maintenant nous propose une formule robuste :

VIH : suivre la formule U = U

En 2016 a été démarrée une vaste campagne de prévention dont le but final était l'éradication de la pandémie VIH /SIDA, mais aussi de la stigmatisation liée à cette maladie. Elle proposait notamment cette formule : U = U (Undetectable = Untransmittable), soit la notion qu'une non détectabilité équivaut à une non transmission. En d'autres termes, U = U signifie que les sujets VIH + sous traitement anti-rétroviral (ART), dont la charge virale est devenue indétectable et le reste de façon prolongée, ne peuvent pas transmettre sexuellement le virus à d'autres partenaires.

Ce concept, basé sur des preuves scientifiques fortes, a de vastes implications, tant pour le traitement de l'infection VIH que pour le vécu des séropositifs en terme de recul de la stigmatisation.

Dans un article récent publié dans le JAMA, Eisinger R., Dieffenbach C. et Fauci S. ont précisé les bases scientifiques sous tendant et étayant ce concept majeur.

Ils ont détaillé également les implications comportementales, sociales et légales de la parité U = U.

Plusieurs études confirment l'impossibilité de transmission sexuelle quand la charge virale est indétectable

En 1996, une percée majeure en thérapeutique avait été la mise au point des tri thérapies, comprenant l'association de 3 molécules anti-VIH, dont un inhibiteur de protéases. La combinaison de ces nouveaux ART a entraîné une baisse considérable, pour un grand nombre de patients, de leur charge virale, l'annulant sous le niveau de détection et durant des périodes prolongées. Cette diminution majeure et durable dans le temps a permis l'émergence du concept U = U.

Plusieurs essais cliniques ont confirmé cette équation, dont, le premier, un essai suisse mené en 2008, qui a démontré que les sujets séropositifs, non porteurs d'une autre infection sexuellement transmissible, chez qui, sous ART, la charge virale était devenue, puis maintenue indétectable, ne transmettaient plus sexuellement le VIH.

Toutefois, du fait, souvent, d'un manque de rigueur dans les essais cliniques, l'adoption universelle du concept U = U a été longue et difficile.

Il a fallu attendre en 2011 l'essai 052 de l'HIV Prevention Trials Network (HPTN) pour affirmer qu'une transmission croisée par voie sexuelle était impossible quand la charge virale était durablement abolie sous ART.

Par la suite, de nombreux travaux ont confirmé cette notion.

Entre autres, l'essai PARTNER 1 qui ne relève, en cas de charge virale durablement abaissée sous le seuil de 200 copies/mL, aucune transmission croisée après, approximativement, 58 000 actes sexuels pratiqués sans préservatif, le manque de puissance statistique de l'essai ne permettant pas, toutefois, de confirmer l'absence de risque chez les homosexuels masculins.

Une confirmation a été apportée par l'analyse de 343 couples homosexuels discordants chez lesquels, après 16 800 pénétrations anales sans préservatif n'a été déplorée aucune transmission croisée directe lors d'un suivi de 588,4 couples- années quand la charge virale du partenaire séro- positif était durablement maintenue à moins de 200 copies/mL (étude Opposites Attrac).

Point fondamental, la validité du concept « U = U » dépend de la possibilité d'annuler et de maintenir indétectable la charge virale chez un séropositif donné.

Trois éléments sont alors essentiels :

- recevoir un ART d'efficacité maximale, avec une adhérence thérapeutique sans faille ;
- garder une charge virale indétectable après 6 mois d'ART, en maintenant toujours une adhésion parfaite au traitement ;
- monitorer, selon les recommandations du Department of Health and Human Service, la charge virale tous les 3 à 4 mois après obtention d'un taux de VIH1-ARN à moins de 200 copies/mL ; l'espacement pouvant atteindre ensuite 6 mois après 2 ans de charge virale indétectable ;
- insister sur le risque d'un arrêt de l'ART, annulant alors la validité de l'équation « U = U ».

Seulement 20 % des séropositifs obtiennent une charge virale indétectable aux USA

En effet, prendre de façon continue et très régulière l'ART est essentiel pour l'obtention et le maintien d'une charge virale indétectable. Or, aux USA, en 2015, il a été montré que ce résultat n'avait été acquis que chez, approximativement, 20 % des séropositifs sous traitement et que 40 % n'avaient, par la suite pas pu maintenir cette suppression pendant plus de 12 mois.

La cause majeure résidait dans le manque d'adhésion au traitement, lui-même lié à de nombreux facteurs, dont avant tout l'absence d'accessibilité à une prise en charge efficace et de qualité. La nécessité d'obtenir une charge virale indétectable 6 mois après le début

de l'ART pour valider le concept « U = U » a été, une nouvelle fois, confirmée par une étude menée au Kenya et en Ouganda auprès de couples sérodiscordants, qui a mis en évidence le risque persistant de transmission croisée dans les 6 premiers mois du traitement, du fait d'une disparition, à ce stade, incomplète du virus dans le sang et les organes sexuels.

Aux USA, il est recommandé aux séropositifs une mesure de leur charge virale :

- lors de la prise en charge initiale ;
- lors de la mise en route de l'ART, ou de toute modification des modalités thérapeutiques ;
- puis 2 à 8 semaines après le début de la tri thérapie, ultérieurement toutes les 4 à 8 semaines jusqu' à obtention d'une charge virale à moins de 200 copies de VIH 1-ARN /mL ;
- de répéter ensuite cette mesure tous les 3 à 4 mois chez les patients en stabilité immunologique, enfin, au-delà de 2 ans, tous les 6 mois.

Un arrêt intempestif de l'ART est suivi, habituellement, dans les 2 à 3 semaines, d'un rebond de la charge virale et donc de la réapparition du risque de transmission par voie sexuelle.

A contrario, une revue systématique récente, incluant 12 essais cliniques, a confirmé que ce risque restait négligeable, de 0,00 transmission/100 personnes-années (intervalle de confiance à 95 % : 0,00- 0,28), chez des couples sérodiscordants dont le partenaire avait été capable, sous ART, de maintenir une charge virale nulle, contrôlée tous les 4 à 6 mois. En définitive, malgré la conception de « U = U » il y a une dizaine d'années, ce n'est que récemment qu'ont émergé des preuves confirmant la réalité et l'acceptation scientifique de cette notion.

Or, ses implications sont majeures dans différents domaines. Avant tout, « U = U » doit inciter les sujets séropositifs à se faire traiter, puis à maintenir, sous ART, une adhésion parfaite.

Il doit aider à intensifier les efforts visant à un meilleur contrôle et, in fine, à une disparition de la pandémie VIH/SIDA car, à l'évidence, la prévention est un outil majeur pour contrer la dissémination de l'infection. Il a, aussi, pour mérite, de minorer les sentiments de peur et de culpabilité des malades ainsi que leur stigmatisation extérieure.

En dernier lieu, ce concept peut avoir des implications légales en cas d'affaires criminelles impliquant des sujets séropositifs.

Pour conclure, je reviendrai sur ce dysfonctionnement grave en identito-vigilance :

Décès inexpliqué à Lariboisière : un défaut d'identification potentiellement au cœur du drame

A la suite, le 18 décembre dernier, du décès inexpliqué d'une patiente au sein du service d'accueil des urgences de l'hôpital Lariboisière, décès découvert douze heures après l'arrivée de la victime, l'AP-HP et l'Agence Régionale de Santé Ile de France ont diligenté une enquête dont les conclusions ont été rendues publiques hier.

Soulignons d'abord que les causes du décès de la patiente sont, pour l'heure, encore inconnues et rappelons la chronologie des faits.

Enregistrée sous un mauvais nom

Le 17 décembre, souffrant de céphalées violentes et de douleurs aux jambes depuis la veille, après avoir tenté sans succès d'être reçue dans un centre médical, la quinquagénaire, célibataire et sans enfant, est prise en charge par une brigade des sapeurs-pompiers (BDPS) à 18 h 17. Elle est ensuite enregistrée à l'accueil des urgences à 18 h 50 « *par un professionnel paramédical* » qui reprend le nom erroné déclaré par la BDSP. Elle est classée niveau 3, ce qui signifie que sa situation est considérée comme possiblement instable et qu'un retard de prise en charge peut être délétère. Elle est placée sur un brancard dans la salle d'attente du circuit dit "court".

L'infirmière d'accueil et d'orientation verra de nouveau la patiente deux fois à 19 heures et à 21 heures.

A 23h55, l'aide-soignant du circuit court l'appelle sous son nom d'enregistrement à plusieurs reprises et dans plusieurs lieux sans obtenir de réponse, ce qui est indiqué dans le dossier. Une heure après, « *la patiente est déclarée "en fugue"* » dans le système informatique. Puis, « *il n'y a pas de traçabilité d'un autre appel de la patiente* ».

C'est à six heures du matin qu'une aide-soignante, la découvrant inanimée sur son brancard, alerte ses collègues et effectue le transfert dans la salle des urgences vitales. Le décès est constaté après dix minutes de manœuvres infructueuses de réanimation. La consultation des papiers d'identité retrouvés dans les affaires de la patiente permet alors de mettre à jour l'erreur d'identification.

« Un certain nombre de non conformités dans le processus de prise en charge »

Ce recueil des faits a permis de mettre « *en évidence un certain nombre de non conformités dans le processus de prise en charge de la patiente* ». Ces « *non conformités* » concernent tout d'abord l'identification de la patiente.

« *La procédure d'identité-vigilance de l'APHP précise que le contrôle d'identité doit être fait en lien avec le patient lorsqu'il est conscient et au regard d'une pièce d'identité valide. (...)* »

L'identité indiquée par les pompiers n'a pas été remise en cause et l'enregistrement n'a pas été fait sous statut provisoire alors que le contrôle n'avait pas été réalisé en s'appuyant sur une pièce d'identité en dépit de l'état de conscience de la patiente.

L'enregistrement n'a pas été conforme à la procédure » déplore le rapport.

Cette erreur a pu être un « *élément contributif dans l'absence de réponse lors des appels effectués* » observe le rapport (la détermination précise de l'heure de la mort grâce aux autopsies devrait permettre de mesurer la portée de l'erreur d'identification).

Ce rapport signale encore que la « *surveillance de la patiente n'a pas été conforme aux procédures internes* », tandis que « *l'enregistrement du mode de sortie n'a pas été en conformité avec la procédure du service* ».

La longueur du délai de prise en charge pour un patient classé niveau 3 est également déplorée. Seul élément qui ne semble pas s'écarter des recommandations : « *le tri et l'orientation ont été conformes aux procédures du service et aux recommandations nationales* ».

Ces écarts avec les bonnes pratiques s'inscrivent dans un contexte où l'activité était supérieure à la moyenne avec 249 passages enregistrés (moyenne 230/jour).

Par ailleurs si les effectifs paramédicaux étaient conformes au planning prévisionnel et au planning cible du service d'accueil des urgences, le poste de 2ème médecin de circuit court en journée étant vacant, ce qui a contribué à une surcharge sur l'activité de garde.

En résumé, le professeur Dominique Pateron, président de la collégiale des urgences de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) analyse pour le Monde « *il n'y a pas de faute individuelle d'un soignant, mais une série de dysfonctionnements qui n'ont pas permis d'arrêter le processus menant au drame* ».

Ces difficultés ne sont pas propres aux urgences de Lariboisière mais ces dernières présentent cependant des fragilités spécifiques. Le rapport signale notamment le nombre important de personnes qui y sont recueillies pour raisons sociales.

Il évoque également « *un problème global d'insuffisance de surface des urgences de l'hôpital Lariboisière et du nombre de boxes d'examen aboutissant souvent en soirée à un phénomène d'entonnoir et de fait à un nombre important de patients en attente d'examen médical* ».

En outre, le ratio des effectifs médicaux du service d'accueil des urgences de l'hôpital Lariboisière, au regard de l'activité, est inférieur à celui des autres urgences de l'AP-HP. Sur ces différents points, ce CHU aurait déjà procédé à de nombreuses modifications depuis le drame.

Aussi, la mission énumère 10 recommandations pour le service d'accueil des urgences de l'hôpital Lariboisière.

En particulier, elle met l'accent sur la nécessité de la surveillance de la zone d'attente du circuit court par du personnel soignant. Elle étend même cette recommandation à l'ensemble des services d'accueil des urgences.

Le document souligne ainsi que « *dans la plupart des SAU il existe des difficultés pour prendre en charge les patients dans des délais qui n'augmentent pas la morbi-mortalité* » or, dans ce contexte, il devient essentiel de « *s'assurer de l'effectivité de la surveillance des patients en attente de prise en charge médicale* », alors que « *l'attente entre l'évaluation par l'IOA et le premier contact médical représente un point de risque important insuffisamment couvert par l'organisation actuelle des SAU* ».

La mission envisage donc la mise en place de géolocalisation des patients au sein des services d'urgence.

Sur ce point fondamental, l'hôpital Lariboisière aurait déjà mis en place, pour la surveillance de la salle d'attente du circuit court, un aide-soignant ayant pour missions la surveillance des paramètres spécifiques des patients selon les consignes de l'infirmière d'accueil ainsi que la vérification de la présence des patients.

La mission estime par ailleurs que tous les personnels soignants et médicaux devraient être formés ou reformés à l'identito-vigilance.

La mission prône enfin « *une réflexion nationale* » « *sur la définition de normes relatives aux moyens nécessaires pour accomplir les missions confiées aux SAU dans le respect d'objectifs de qualité de prise en charge. Elle associerait les sociétés savantes, les associations professionnelles et d'usagers sous l'égide du ministère de la santé.* »

Il s'agit d'une énième préconisation de ce type en réponse à des drames similaires.

Réagissant à ce rapport, Maître Arneton, l'avocat de la famille, qui a porté plainte, regrette qu'il ne « *permette pas (...) de comprendre les causes du décès* », en employant « *un langage administratif qui tente d'atténuer la faute de l'administration* ».

Il souligne également les « *incohérences [qui] subsistent* » et précise qu'il n'a pas eu accès aux rapports des deux autopsies...

**L'échelle des tris est composée de 5 paliers, le 1 représentant l'urgence la plus aigüe, et le 5 la plus faible.*

Nous voici informés, alertés et prêts pour répondre au mieux à l'attente de nos patients.

A part ça tout va très très bien.

*Dr Hervé MAHOUN
Biologiste Médical (95)*