

**Prise en charge médicale
des personnes
infectées par le VIH**

2008

Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH

Rapport 2008

Recommandations du groupe d'experts

Sous la direction
du Professeur Patrick Yeni

*Réalisé avec le soutien du Ministère de la Santé, de la Jeunesse,
des Sports et de la Vie associative*



Médecine-Sciences
Flammarion

87, quai Panhard et Levassor, 75013 Paris

<http://www.medecine.flammarion.com>

Ce rapport d'experts 2008 fait suite à une lettre de mission adressée par Mme Roselyne BACHELOT-NARQUIN, Ministre de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie associative, au Pr Patrick Yeni le 20 novembre 2007.

Il a été réalisé avec l'aide de la Direction Générale de la Santé (DGS) et de l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les Hépatites virales B et C (ANRS).

Ce rapport peut également être consulté sur le site :

www.sante.gouv.fr

ISBN : 978-2-2570-0062-0

© juillet 2008, Flammarion SA

<http://www.medecine.flammarion.com>

**GROUPE DES EXPERTS
« PRISE EN CHARGE MÉDICALE
DES PERSONNES INFECTÉES PAR LE VIH »**

**sous la présidence du Professeur Patrick YENI
CHU Bichat-Claude Bernard, Paris**

Franck BARBIER ⁽¹⁾	TRT5, AIDES, Paris
Stéphane BLANCHE	CHU Necker-Enfants malades, Paris
François BOURDILLON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Marc BOURLIÈRE	CHU Saint-Joseph, Marseille
Françoise BRUN-VÉZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Khadoudja CHEMLAL	Direction Générale de la Santé, Paris
Geneviève CHÈNE	INSERM U593, Bordeaux
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM E0124, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Bruno HOEN	CHU de Besançon
Christine KATLAMA	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Marianne L'HÉNAFF ⁽¹⁾	TRT5, ARCAT, Paris
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Jean-Michel MOLINA	CHU Saint-Louis, Paris
Nathalie MORGENSZTEJN	AFSSAPS, Saint-Denis
Philippe MORLAT	CHU de Bordeaux
Ann PARIENTE-KHAYAT	DHOS, Paris
François RAFFI	CHU de Nantes
Jacques REYNES	CHU de Montpellier
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Willy ROZENBAUM	CHU Saint-Louis, Paris
Pierre THIBAUT	Médecin généraliste, Bordeaux
Yazdan YAZDANPANAH	CHU de Tourcoing

(1) La représentation associative est issue d'une réflexion collective.

PARTICIPANTS AUX GROUPES THÉMATIQUES

Groupe « Épidémiologie de l'infection par le VIH »

*Sous la direction de Mme D. Costagliola, Inserm E0214,
CHU Pitié-Salpêtrière, Paris*

F. BONNET	CHU de Bordeaux
F. BOURDILLON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
G. CHÈNE	Inserm U593, CHU de Bordeaux
F. LERT	Inserm U88, Saint-Maurice
C. LEWDEN	Inserm U593, CHU de Bordeaux
F. PILORGE	TRT5, AIDES, Pantin
C. SEMAILLE	InVS, Saint-Maurice

Groupe « Dépistage et nouvelles méthodes de prévention de l'infection par le VIH »

Sous la direction du Pr W. Rozenbaum, CHU Saint-Louis, Paris

F. BOURDILLON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
F. BRUN-VÉZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
E. CHÂTEAU	ACT-UP, Paris
D. COSTAGLIOLA	Inserm E0214, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
F. DELATOUR	DGS, Paris
J.-M. LEGALL	AIDES, Pantin
S. LE VU	InVs, Saint-Maurice
C. ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Y. YASDANPANAH	CHU de Tourcoing

Groupe « Traitement antirétroviral »

Sous la direction du Pr B. Hoen, CHU de Besançon

F. BRUN-VÉZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
V. CALVEZ	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
M.-L. CHAIX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
G. CHÈNE	Inserm U593, CHU de Bordeaux
H. FISCHER	TRT5, ACT-UP, Paris
M. KORZEC	TRT5, Sida Info Service, Paris
C. KATLAMA	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
M. L'HÉNAFF	TRT5, ARCAT, Paris
J.-M. MOLINA	CHU Saint-Louis, Paris

N. MORGENSZTEJN	AFSSAPS, Saint-Denis
G. PEYTAVIN	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
F. RAFFI	CHU de Nantes
J. REYNES	CHU de Montpellier
J.-P. SPANO	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Y. YASDANPANAH	CHU de Tourcoing

Groupe « Suivi de l'adulte infecté par le VIH »

Sous la direction du Pr J. Reynes, CHU de Montpellier

F. BARBIER	TRT5, AIDES, Pantin
K. CHEMLAL	DGS, Paris
H. FISCHER	TRT5, ACT-UP, Paris
A. FREIRE-MARESCA	Paris
M.A. GARZO	ARCAT, Paris
I. HEARD	CHU européen Georges-Pompidou, Paris
D. LACOSTE	CHU de Bordeaux
O. LAUNAY	CHU Cochin, Paris
Y. LEVY	CHU Henri-Mondor, Créteil
L. MANDELBROT	CHU Louis-Mourier, Colombes
I. POIZOT MARTIN	CHU Sainte-Marguerite, Marseille
T. PRESTEL	AIDES, Pantin
B. SPIRE	Inserm U379, Marseille
C. ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
P. THIBAUT	Bordeaux
A. VERNY	TRT5, AIDES, Pantin

Groupe « Complications associées au VIH et aux traitements antirétroviraux »

*Sous la direction du Pr C. Katlama, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
et de Mme D. Costagliola, Inserm E0214, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris*

F. BOCCARA	CHU Saint-Antoine, Paris
J. CAPEAU	CHU Saint-Antoine, Paris
J. GASNAULT	CHU de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
P. GIRAL	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
C. ISNARD BAGNIS	Paris
P. LECLERCQ	CHU de Grenoble
M. L'HÉNAFF	TRT5, ARCAT, Paris
E. MESSAS	CHU Tenon, Paris
A. MOULIGNIER	Paris
I. POIZOT MARTIN	CHU Sainte-Marguerite, Marseille

F. RODENBOURG	TRT5, ACTIONS-TRAITEMENTS, Paris
S. ROZENBERG	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
M.-A. VALANTIN	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
J.-P. VIARD	CHU Necker-Enfants malades, Paris
C. VIGOUROUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris

Groupe « Infection par le VIH et procréation »

Sous la direction du Pr L. Mandelbrot, CHU Louis-Mourier, Colombes

F. BAVOUX	CHU Saint-Vincent-de-Paul, Paris
A. BERREBI	CHU de Toulouse
S. BLANCHE	CHU Necker-Enfants malades, Paris
L. BUJAN	CHU de Toulouse
E. DULIOUST	CHU Cochin, Paris
A. FAYE	CHU Robert-Debré, Paris
V. GARRAIT	Centre hospitalier intercommunal de Créteil
J. GUIBERT	CHU Cochin, Paris
I. HEARD	CHU européen Georges-Pompidou, Paris
V. JEANTILS	Hôpital Jean-Verdier, Bondy
M. LERUEZ	CHU Necker-Enfants malades, Paris
A.-G. MARCELLIN	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
S. MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
A. MEIER	ACT-UP, Paris
J. OHL	CHU de Strasbourg
T. PRESTEL	AIDES, Pantin
C. ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
R. SADKI	Comité des Familles, Paris
J.-M. TRELUYER	CHU Saint-Vincent-de-Paul, Paris
R. TUBIANA	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
J. WARSZAWSKI	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Groupe « Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH »

Sous la direction du Pr S. Blanche, CHU Necker-Enfants malades, Paris

M.-L. BRIVAL	CHU Cochin, Paris
M.-L. CHAIX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
C. DOLFFUS	CHU Trousseau, Paris
D. DOUARD	CHU de Bordeaux
A. FAYE	CHU Robert-Debré, Paris
G. FRITION	CHU Cochin-Port-Royal, Paris
I. FUNCK BRENTANO	CHU Necker-Enfants malades, Paris

M. LEVINE	CHU Robert-Debré, Paris
F. MONPOUX	CHU de Nice
G. POINT	TRT5, Dessine moi un mouton, Paris
I. THURET	CHU de Marseille
J.-M. TRELUYER	CHU Saint-Vincent-de-Paul, Paris
J. TRICOIRE	CHU de Toulouse
N. TROCME	CHU Necker-Enfants malades, Paris
J. WARSZAWSKI	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Groupe « Primo-infection par le VIH »

Sous la direction du Pr C. Goujard, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

B. HOEN	CHU de Besançon
L. MEYER	Inserm U569, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
J. PACANOWSKI	CHU Saint-Antoine, Paris
E. RAYESS	TRT5, ACTIONS-TRAITEMENTS, Paris
C. ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
A. VENET	Inserm U802, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Groupe « Pharmacologie des antirétroviraux »

Sous la direction du Dr A.-M. Taburet, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

R. GARROFFO	CHU de Nice
C. GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
M. MOLINA	TRT5, ACT-UP, Paris
G. PEYTAVIN	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
J.-M. TRELUYER	CHU Saint-Vincent-de-Paul, Paris

Groupe « Infections par les VIH-1 sous-types non-B, les VIH-1 du groupe O et les VIH-2 »

Sous la direction du Pr S. Matheron, CHU Bichat-Claude Bernard, Paris

F. BARIN	CHU de Tours
F. BRUN-VÉZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
M.-L. CHAIX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
F. DAMOND	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
E. DELAPORTE	CHU de Montpellier
F. SIMON	CHU Saint-Louis, Paris
Y. YASDANPANAH	CHU de Tourcoing

Groupe « Résistance du VIH-1 aux antirétroviraux »

Sous la direction du Pr F. Brun-Vézinet, CHU Bichat-Claude Bernard, Paris

V. CALVEZ	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
M.-L. CHAIX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
D. COSTAGLIOLA	Inserm E0214, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
D. DESCAMPS	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
J. IZOPET	CHU de Toulouse
A. G. MARCELLIN	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
B. MASQUELIER	CHU de Bordeaux
S. MATHERON	CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris
M. MOLINA	TRT5, ACT-UP, Paris
G. PEYTAVIN	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
F. RAFFI	CHU de Nantes
C. ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris

Groupe « Co-infections par le VIH et les virus des hépatites »

Sous la direction du Pr M. Bourlière, CHU de Marseille

Y. BENHAMOU	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
P. CACOUB	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
M. De MELO	TRT5, ARCAT, Paris
H. FONTAINE	CHU Necker-Enfants malades, Paris
M. L'HÉNAFF	TRT5, ARCAT, Paris
G. PIALOUX	CHU Tenon, Paris
L. PIROTH	CHU de Dijon
A.J. REMY	CH de Perpignan
V. THIBAUT	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Y. YAZDANPANAH	CHU de Tourcoing

Groupe « Infections chez les personnes séropositives pour le VIH »

Sous la direction du Pr P. Morlat, CHU Bordeaux

G. BRETON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
G. CHÈNE	Inserm U593, CHU de Bordeaux
D. COSTAGLIOLA	Inserm E0214, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
N. DUPIN	CHU Tarnier, Paris
J. GASNAULT	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre,
M. L'HÉNAFF	TRT5, ARCAT, Paris
O. LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants malades, Paris
T. MAY	CHU de Nancy
J.-M. MOLINA	CHU Saint-Louis, Paris
D. SALMON	CHU Cochin, Paris
A.-M. TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre,
P. THIBAUT	Bordeaux

Groupe « Tumeurs au cours de l'infection par le VIH »

Sous la direction du Pr P. Morlat, CHU de Bordeaux

L. ABRAMOWITZ	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
F. BARBIER	TRT5, AIDES, Pantin
F. BONNET	CHU de Bordeaux
F. BOUE	CHU de Clamart
D. COSTAGLIOLA	Inserm E024, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
I. HEARD	CHU européen Georges-Pompidou, Paris,
L. MANDELBROT	CHU Louis-Mourier, Colombes
Y. LEVY	CHU Henri-Mondor, Créteil
C. PIKETTY	CHU européen Georges-Pompidou, Paris
J.-P. SPANO	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
A.-M. TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
P. THIBAUT	Bordeaux

« Immunothérapie de l'infection par le VIH »

Texte rédigé par le Pr Y. Levy et soumis au groupe des experts

Groupe « Prise en charge des situations d'exposition au risque viral »

Sous la direction du Pr E. Bouvet, CHU Bichat-Claude Bernard, Paris

D. ABITBOUL	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
E. CASALINO	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
F. DAMOND	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
F. DELATOUR	DGS, Paris
F. LOT	InVs, Saint-Maurice
D. MONVOISIN	AIDES, Pantin
S. MORIN	TRT5, ACT-UP, PARIS
M. OHAYON	Sida Info service, Paris
C. RABAUD	CHU de Nancy

Groupe « Conditions de vie pour un succès thérapeutique »

Sous la direction du Dr C. Barbier, Médecin inspecteur de santé publique, Paris et de M. H. Fischer, TRT5, ACT-UP, Paris

T. BERENGER	FNH VIH, Paris
G. BRAZ	ACT-UP, Paris
P. COPPIN	Assistante sociale hospitalière

M. CUILLEZ	ACT-UP, Paris
C. DAMIEN	ACTIF SANTÉ, Montpellier
J. FARINA-CUSSAC	Sida Info Service, Paris
R. FARINA-CUSSAC	Sida Info Service, Paris
S. GALTIE	Paris
P. GILBERT	CNSA, Paris
M. GUEZENEC	CPAM 92
M. KIRSTETTER	Paris
F. LERT	Inserm U888, Saint-Maurice
D. MAILLE	Le Kremlin-Bicêtre
M. OHAYON	Sida Info Service, Paris
N. PIERRET	SIDACTION, Paris
F. PREVOTEAU	
DU CLARY	Toulouse
G. SANCHEZ	Paris
B. SPIRE	Inserm U379, Marseille
L. TOPLA	Paris
A. TOULLIER	AIDES, Pantin
A. VEÏSSE	COMEDE, Le Kremlin-Bicêtre

Groupe « Organisation des soins et infection par le VIH »

*Sous la direction du Pr W. Rozenbaum, CHU Saint-Louis, Paris
et du Dr F. Bourdillon, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris*

J.-P. AUBERT	Paris
M. Aoustin	DHOS, Paris
C. BARBIER	DRASSIF, Paris
F. BOURDILLON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
K. CHEMLAL	DGS, Paris
V. GARAIT	Centre hospitalier intercommunal de Créteil
J. GASNAULT	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
D. LACOSTE	CHU de Bordeaux
G. MOLINIER	ACT-UP, Toulouse
A. PARIENTE-KHAYAT	Paris
F. PILORGE	TRT5, AIDES, Pantin
J. REYNES	CHU de Montpellier
A. VEÏSSE	COMEDE, Le Kremlin-Bicêtre

Groupe de relecture et de synthèse

Sous la direction du Pr P. Yeni, CHU Bichat-Claude Bernard, Paris

F. BOURDILLON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
K. CHEMLAL	DGS, Paris
C. GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
M. L'HÉNAFF	TRT5, ARCAT, Paris
C. ROUZIUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris

- *La méthodologie de travail du groupe d'experts est précisée en annexe à la fin de cet ouvrage (p. 404).*
- *Les déclarations de conflits d'intérêt des membres du groupe d'experts pour 2006-2008 sont précisées en annexe à la fin de cet ouvrage (p. 405).*

SOMMAIRE

Groupe des experts « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH »	V
Abréviations	XVIII
1. Introduction	1
2. Gradation des recommandations et niveaux de preuve	3
3. Épidémiologie de l'infection par le VIH	4
Sources de données	4
Patients pris en charge	5
Des progrès spectaculaires.....	6
Limites aux progrès observés	8
Points forts et recommandations.....	15
4. Dépistage et nouvelles méthodes de prévention de l'infection par le VIH	18
Dépistage	18
Nouvelles méthodes de prévention.....	26
Points forts et recommandations.....	29
5. Traitement antirétroviral	32
Objectifs généraux du traitement antirétroviral	32
Quand débiter un traitement antirétroviral ?	33
Par quel traitement antirétroviral faut-il commencer ?	37
Gestion d'un premier traitement efficace	46
Prise en charge des situations d'échec virologique.....	49
Médicaments antirétroviraux en développement en 2008	53
Points forts et recommandations.....	54
6. Suivi de l'adulte infecté par le VIH	61
Prise en charge initiale.....	62
Organisation du suivi.....	65
Traitement antirétroviral : mise en place, surveillance et soutien à l'observance	67
Spécificités liées au sexe	73
Sexualité et prévention.....	77
Voyages et vaccinations	80
Points forts et recommandations.....	84
Annexe 1. Tableau des vaccinations pour les personnes infectées par le VIH	90
Annexe 2. Éducation thérapeutique (extrait de la circulaire DGS/DHOS du 15 juin 2007).....	93
7. Complications associées au VIH et aux traitements antirétroviraux	98
Anomalies de la répartition des graisses	98
Risque cardiovasculaire et métabolique	101
Anomalies glucidiques	108
Syndrome métabolique	111

Complications hépatiques	112
Complications osseuses	114
Complications neurologiques	116
Complications rénales.....	119
Autres complications	121
Points forts et recommandations.....	123
Annexe 1. Batterie courte de dépistage des troubles cognitifs.....	129
8. Infection par le VIH et procréation	132
Dépistage du VIH et procréation	132
Désir d'enfant	134
Interruption volontaire de grossesse (IVG)	139
Grossesse	139
Prise en charge du nouveau-né d'une mère infectée par le VIH.....	154
Assistance médicale à la procréation (AMP)	161
Points forts et recommandations.....	167
9. Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH.....	173
Profil évolutif de l'infection de l'enfant.....	174
Généralités sur le traitement antirétroviral en pédiatrie	174
Nécessité d'une évaluation à très long terme.....	175
Stratégies d'utilisation des antirétroviraux chez l'enfant et suivi des enfants infectés par le VIH	175
Vaccinations usuelles et prophylaxie des infections bactériennes et opportunistes	181
Co-infections VHB, VHC et VIH.....	182
Cancers	183
Troubles psychologiques de l'enfant et facteurs de vulnérabilité	183
Annonce de la séropositivité VIH à l'enfant, information de l'entourage et fratrie.....	184
Adolescent infecté par le VIH.....	185
Points forts et recommandations.....	189
Annexe 1. Les différentes molécules utilisables chez l'enfant : formes galéniques, statut AMM et doses.....	197
Annexe 2. Classification 1994 de sévérité clinique et immunologique de l'infection par le VIH de l'enfant (CDC, Centers for Disease Control).....	201
10. Primo-infection par le VIH	202
Quand évoquer une primo-infection par le VIH ?.....	202
Intérêt d'un traitement antirétroviral dès la primo-infection.....	204
Évolution des patients non traités	204
Limites d'un traitement antirétroviral précoce	204
Limites d'un traitement antirétroviral transitoire	205
Recommandations	205
Points forts et recommandations.....	207
11. Pharmacologie des antirétroviraux	211
Pharmacocinétique des antirétroviraux.....	211
Rappels sur les interactions médicamenteuses.....	216
Indications des dosages plasmatiques d'antirétroviraux.....	220
Points forts et recommandations.....	222

12. Infections par les VIH-1 sous-types non-B, les VIH-1 groupe O et les VIH-2	226
Infections par le VIH-1 du groupe M de sous-types non-B	227
Infections par le VIH-1 du groupe O	230
Infections par le VIH-2.....	231
Points forts et recommandations.....	234
13. Résistance du VIH-1 aux antirétroviraux	239
Mécanismes de la résistance.....	239
Tests de résistance	243
Résistance et VIH-1 de sous-types « non-B ».....	245
Résistance et populations virales minoritaires.....	246
Épidémiologie de la résistance aux antirétroviraux.....	247
Indications des tests génotypiques de résistance	249
Études en cours	249
Points forts et recommandations.....	250
14. Co-infections par le VIH et les virus des hépatites	254
Co-infection VIH-VHC.....	254
Co-infection VIH-VHB.....	269
Vaccinations	276
Cas particulier des co-infections chez les personnes détenues.....	277
Points forts et recommandations	278
Annexe 1. Schéma d'administration de l'érythropoïétine	283
Annexe 2. Score de Child-Pugh.....	284
Annexe 3. Effets indésirables de l'interféron pégylé et de la ribavirine et modalités de prises en charge	284
15. Infections chez les personnes séropositives pour le VIH	286
Pneumocystose et toxoplasmose	287
Tuberculose	288
Infections à <i>Mycobacterium avium</i>	292
Infections à cytomégalo­virus.....	293
Cryptococcose	295
Infections à <i>Candida</i>	296
Leishmaniose viscérale.....	297
Mycoses endémiques	297
Parasitoses intestinales.....	299
Infections à Herpes viridæ	300
Leuco-encéphalite multifocale progressive	301
Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire	303
Infections sexuellement transmissibles	305
Infections bactériennes	308
Points forts et recommandations.....	311
16. Tumeurs au cours de l'infection par le VIH	318
Épidémiologie.....	318
Infections gynécologiques à papillomavirus humain (HPV)	319
Infections anales à papillomavirus humain (HPV)	322
Maladie de Kaposi.....	323
Lymphomes.....	324
Maladie de Castelman	325
Cancers non classants.....	326
Chimiothérapie et traitement antirétroviral	328
Points forts et recommandations.....	330

17. Immunothérapie de l'infection par le VIH.....	335
Immunothérapie non spécifique	335
Immunothérapie spécifique de l'infection par le VIH.....	337
Points forts	338
Annexe 1. Recommandations pour la prescription d'interleukine 2....	340
18. Prise en charge des situations d'exposition au risque viral.....	341
Accidents exposant au sang (AES) en France	341
Expositions non professionnelles aux VIH, VHC et VHB	344
Dispositif de prise en charge	345
Traitement post-exposition : rationnel, indications, modalités et prise en charge.....	346
Suivi après un accident d'exposition	350
Cas particulier de l'enfant	352
Cas particulier des personnes détenues	355
Points forts et recommandations.....	355
Annexe 1. Évaluation des pratiques professionnelles concernant la prise en charge des situations d'exposition aux virus par les COREVIH (SFLS).....	357
19. Conditions de vie pour un succès thérapeutique.....	358
Conditions de vie des séropositifs	358
Outils et dispositifs	359
Points forts et recommandations.....	374
Annexe 1. Logement et hébergement.....	377
Annexe 2. Emploi, ressources et prestations sociales.....	381
20. Organisation des soins et infection par le VIH.....	382
COREVIH.....	382
Activité hospitalière	388
Médecine de ville	396
Points forts et recommandations.....	398
Annexe 1. Les modalités de tarification des établissements de santé ont été profondément modifiées depuis 2004.....	400
Annexe 2. COREVIH : cadre réglementaire.....	402
Annexe 3. Nouveaux dispositifs de parcours de soins coordonnés....	402
Annexe 1. Méthodologie de la rédaction du présent rapport.....	404
Annexe 2. Déclaration de conflits d'intérêt des membres du groupe d'experts pour 2006-2008.....	405
Index	409

ABRÉVIATIONS

AAH	Allocation adulte handicapé
AC	Action coordonnée
ACT	Appartement de coordination thérapeutique
ADN	Acide désoxyribonucléique
AES	Accident avec exposition à du sang ou à un liquide biologique contenant du sang
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé
AME	Aide médicale d'État
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMP	Assistance médicale à la procréation
ANRS	Agence nationale de recherche sur le Sida et les hépatites virales
APS	Autorisation provisoire de séjour
ARN	Acide ribonucléique
ARV	Antirétroviral
ASC	Aire sous la courbe
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
CCAS	Centre communal d'action sociale
CDAG	Centre de dépistage anonyme et gratuit
CHRS	Centre d'hébergement et de réinsertion sociale
CMU	Couverture maladie universelle
CMU-C	Couverture maladie universelle complémentaire
CMV	Cytomegalovirus
CNR	Centre national de référence
COREVIH	Coordination régionale de lutte contre le virus de l'immunodéficience humaine
CPAM	Caisse primaire d'assurance maladie
CPK	Créatine phosphokinase
CSHPF	Conseil supérieur d'hygiène publique de France
CSST	Centre spécialisé de soins aux toxicomanes
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DGS	Direction générale de la santé
DHOS	Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins
DO	Déclaration obligatoire
EHPAD	Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
EPF	Enquête périnatale française
EPO	Érythropoïétine
FAM	Foyer d'accueil médicalisé
FHDH	(ex-DMI2) Base de données hospitalière française sur l'infection par le VIH
FSUV	Fonds pour les soins urgents et vitaux
GHS	Groupe homogène de séjours
GIQ	Quotient inhibiteur génotypique
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute autorité de santé
HDJ	Hospitalisation de jour
HIVAN	<i>HIV associated nephropathy</i>
HPV	Papillomavirus humain
HSV	Virus herpès simplex

IDM	Infarctus du myocarde
IFN	Interféron
IL-2	Interleukine 2
IMC	Indice de masse corporelle
INNTI	Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse
INTI	Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse
InVS	Institut de veille sanitaire
IO	Infection opportuniste
IP	Inhibiteur de protéase
IP/r	Inhibiteur de protéase potentialisé par le ritonavir
IRIS	Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire
IST	Infection sexuellement transmissible
LCR	Liquide céphalorachidien
LDH	Lactate déshydrogénase
LEMP	Leuco-encéphalite multifocale progressive
LGBT	Lesbiennes, gays, bi- et transgenres
MAC	<i>Mycobacterium avium complex</i> (mycobactéries atypiques du complexe aviaire)
MAD	Maintien à domicile
MAS	Maison d'accueil spécialisé
MDPH	Maison départementale du handicap
MISP	Médecin inspecteur de santé publique
MK	Maladie de Kaposi
OMS	Organisation mondiale de la santé
PACA	Provence-Alpes-Côte-d'Azur
PAD	Pression artérielle diastolique
PAS	Pression artérielle systolique
PASS	Permanence d'accès aux soins de santé
PBH	Ponction-biopsie hépatique
PCH	Prestation compensatrice du handicap
PI	Primo-infection
PMSI-SSR	Programme de médicalisation des systèmes d'information en soins de suite ou de réadaptation
PRIAC	Programme interdépartemental d'accompagnement des handicaps et de la perte d'autonomie
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RMI	Revenu minimum d'insertion
SAMSAH	Service d'accompagnement médico-social pour adultes handicapés
SAVS	Service d'aide à la vie sociale
SSIAD	Service de soins infirmiers à domicile
SSR	Soins de suite et de réadaptation
T2A	Tarifcation à l'activité
TAM	<i>Thymidin analogue mutation</i>
TCA	Temps de céphaline activé
TCL	Troubles cognitifs légers
TME	Transmission mère-enfant
TMP SMZ	triméthoprime-sulfaméthoxazole
TNC	Troubles neurocognitifs
TP	Taux de prothrombine
TPE	Traitement post-exposition

UCSA	Unité de consultation et de soins ambulatoire (établissement pénitentiaire)
UDIV	Usager de drogue intraveineuse
USLD	Unité de soins de longue durée
VHA	Virus de l'hépatite A
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VHD	Virus de l'hépatite D
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VZV	Virus varicelle-zona

1

Introduction

Environ 85 000 personnes disposent aujourd'hui d'une prise en charge au titre de l'infection par le VIH, et ce nombre s'accroît annuellement. Six mille trois cents personnes ont découvert leur séropositivité en 2006. L'épidémie reste donc active et la recrudescence des IST depuis 2001, notamment la syphilis, témoigne d'un relâchement des mesures de prévention de la transmission sexuelle du VIH, en particulier chez les hommes homosexuels. L'intérêt de renforcer les messages de prévention et d'améliorer les stratégies de dépistage, à la fois plus larges et mieux ciblées, est largement exprimé dans un chapitre du rapport consacré à cette réflexion.

Dépister plus précocement les personnes infectées est d'autant plus nécessaire qu'un tiers des patients n'accède à une prise en charge qu'au stade tardif de Sida. Ce retard est d'autant plus dommageable que nous profitons aujourd'hui pleinement des progrès thérapeutiques spectaculaires qui ont été accomplis ces dernières années avec la mise à disposition de nouveaux médicaments, y compris dans des classes thérapeutiques nouvelles. Les traitements ne sont pas seulement plus nombreux, ils sont devenus plus simples à prendre et mieux tolérés par les patients, également plus actifs sur les virus résistants. Aujourd'hui, plus de 80 p. 100 des patients pris en charge reçoivent une trithérapie et au moins les trois quarts d'entre eux ont une charge virale indétectable dans le plasma. La conséquence en est la diminution constante du nombre de nouveaux cas de Sida, et l'infection par le VIH est passée du statut de maladie rapidement mortelle à celui d'une affection chronique. Malheureusement, les progrès sont moins marquants en ce qui concerne la reconstitution immunitaire, souvent seulement partielle lorsque le traitement est commencé tardivement. Cela est un argument supplémentaire qui, associé aux arguments d'efficacité et de tolérance des nouveaux médicaments, conduit à recommander d'initier le traitement encore plus tôt dans la maladie qu'on ne le recommandait en 2006. Parvenir à un dépistage large des sujets en phase précoce de l'infection est donc un objectif essentiel pour pouvoir traiter plus tôt et permettre au traitement de remplir non seulement son objectif virologique (une charge virale indétectable), mais aussi son objectif immunologique (la reconstitution d'une immunité normale, avec un taux de CD4 supérieur à 500/mm³). L'utilisation de tests rapides de sérologie VIH pourrait faciliter les nouvelles stratégies de dépistage ; du fait de leur simplicité et de l'obtention quasi immédiate des résultats, ils permettraient d'atteindre plus facilement les populations les plus concernées.

Si l'évolution de l'infection par le VIH est mieux contrôlée chez les patients traités, la demande de soins reste importante en 2008. En effet, alors que les pathologies infectieuses et tumorales graves compliquant l'infection et définissant le Sida sont devenues, pour la plupart, moins fréquentes, d'autres affections ont vu leur incidence se maintenir, voire augmenter. Cela concerne en particulier les maladies cardiovasculaires et les cancers. L'infection par le VIH est à présent considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire en soi, conséquence de l'infection, des effets indésirables des traitements ou de facteurs de risque associés plus fréquents dans cette population. À côté des cancers entrant dans la définition du Sida, on observe aujourd'hui de nombreuses autres formes de cancers, tels que le cancer bronchique, la maladie de Hodgkin, le cancer de l'anus et d'autres, qui sont globalement 2 à 3 fois plus fréquents que dans la population générale et représentent

dorénavant la majorité des cancers diagnostiqués. Le vieillissement des patients peut contribuer à expliquer cette évolution.

Au total, si la mortalité et l'incidence des hospitalisations ont diminué, la morbidité s'est diversifiée. Cela souligne la nécessité d'une prise en charge de plus en plus souvent multidisciplinaire, ne se limitant plus simplement aux paramètres immunovirologiques. Elle doit notamment prendre en compte les éventuelles co-infections par les virus des hépatites (observées chez presque un tiers des patients infectés par le VIH), les risques cardiovasculaires et les effets indésirables des thérapeutiques au long cours. Cet aspect multidisciplinaire contribue à la complexité de la prise en charge de l'infection par le VIH, qui associe, à côté du médecin référent VIH et du médecin généraliste, un grand nombre de médecins spécialistes d'autres disciplines, de professionnels de santé prenant en charge l'éducation thérapeutique et les aspects sociaux, psychologiques, diététiques, et les associations de patients. Cette complexité nécessite, en particulier, une adaptation de la prise en charge à plusieurs niveaux : dans le domaine social, il est important de veiller à ce que les difficultés éventuelles (multiples dans le cadre de cette infection) ne mettent pas en péril le maintien du succès thérapeutique à long terme. Dans le domaine de l'organisation des soins, l'hôpital public peine à valoriser la prise en charge de l'infection par le VIH dans le cadre de la tarification à l'activité, en raison de son caractère multidisciplinaire et des contraintes sociales. Ainsi, les durées d'hospitalisation parfois excessives en service aigu traduisent souvent l'absence de fluidité de la filière de prise en charge en aval, malgré sa diversité. Les coordinations régionales de lutte contre le VIH (COREVIH), nouvellement installées et dont un premier bilan est tiré dans ce rapport, contribueront à une meilleure connaissance des difficultés régionales constatées dans le maillage de la prise en charge VIH.

La recherche clinique est à l'origine des progrès thérapeutiques continus décrits dans le rapport. Elle témoigne aujourd'hui d'une grande vitalité, que ses promoteurs soient institutionnels (en particulier l'ANRS, dont le rôle phare doit ici être souligné) ou privés (l'industrie pharmaceutique) ; cela nous permet d'espérer que l'amélioration de la prise en charge des patients va se poursuivre.

Comme dans le passé, les nombreux experts qui ont participé à la rédaction de ce rapport viennent d'horizons différents et n'ont pas ménagé leur peine pour produire des recommandations qui constituent un guide précieux pour les acteurs de santé. L'implication du milieu associatif doit particulièrement être soulignée. Qu'ils en soient tous ici chaudement remerciés. La prise en compte par le ministère de la Santé de nombreuses recommandations exprimées dans le rapport publié en 2006 est une justification supplémentaire de leur tâche.

Patrick YENI

2

Gradation des recommandations et niveaux de preuve

Une gradation des recommandations, assortie du type de données utilisées, est fournie dans les chapitres de ce rapport, en particulier dans leur partie « points forts et recommandations ». Les échelles utilisées sont définies dans les tableaux suivants.

Gradation des recommandations

Échelle	Définition
A	Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé
B	Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire
C	Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation

Niveaux de preuve : type de données utilisées dans les recommandations

Échelle	Définition
I a, b	Au moins un essai clinique randomisé ; méta-analyses d'essais randomisés
II a, b	Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; méta-analyses de cohortes ou d'études cas-contrôle
III	Analyses d'experts sur la base d'autres données disponibles

a : données publiées dans un journal scientifique avec comité de lecture ; b : données présentées dans un congrès scientifique avec comité de sélection et disponibles sous forme de résumé.

3

Épidémiologie de l'infection par le VIH

L'épidémiologie de l'infection par le VIH repose en France sur plusieurs sources de données. L'accent est mis dans ce chapitre sur les progrès de la prise en charge depuis 1996 et la mise à disposition des multithérapies, et sur les facteurs qui limitent ces progrès. Les principales données présentées sont celles de 2006. La France dispose actuellement d'un bon dispositif de collecte et d'interprétation des données épidémiologiques pour décrire les personnes atteintes et la progression de leur maladie. Des données épidémiologiques complémentaires sont présentées dans certains chapitres du rapport (dépistage de l'infection par le VIH, co-infections par le VHC et le VHB, complications, tumeurs, résistance aux anti-rétroviraux, infections par les sous-types VIH-1 non-B et VIH-2, etc.). Cependant, un point faible concerne la quasi-absence de données fiables sur l'infection par le VIH et sa prise en charge dans les prisons. L'étude Prevacar (DGS-InVS) devrait permettre de préciser la prévalence de l'infection par le VIH en prison, les caractéristiques sociodémographiques des personnes incarcérées infectées par le VIH et l'offre de soin dans les établissements pénitentiaires dans le champ de l'infection par le VIH.

SOURCES DE DONNÉES

Plusieurs sources de données ont été analysées dans ce chapitre consacré à l'épidémiologie de l'infection par le VIH/Sida en France.

- La notification obligatoire des nouveaux diagnostics d'infection par le VIH (en place depuis mars 2003) et la notification obligatoire du Sida, données au 30 juin 2007 (source InVS).
- Le centre national de référence du VIH (source CNR VIH). Le CNR VIH (laboratoire de virologie, CHU de Tours) est en charge de la surveillance virologique mise en place en parallèle au système de notification obligatoire du VIH/Sida. Cette surveillance permet d'évaluer, parmi les nouveaux diagnostics d'infection par le VIH, d'une part, le caractère récent (moins de 6 mois) ou non de la contamination à l'aide d'un test d'infection récente développé dans le cadre de l'ANRS AC23 et, d'autre part, de déterminer le type de VIH (VIH-1 ou VIH-2) ainsi que son sous-type (VIH-1).
- La base de données hospitalière française sur l'infection par le VIH, données au 31 décembre 2006 (FHDH ANRS CO4). Ce projet conduit conjointement par la Direction des hôpitaux et de l'organisation des soins et l'Inserm U720 a pour but de recueillir les informations cliniques longitudinales des patients suivis dans les services hospitaliers rattachés à un COREVIH.
- La cohorte Aquitaine, données au 31 décembre 2007 (Aquitaine ANRS CO3). Cette cohorte est pilotée conjointement par l'Inserm U897 et le COREVIH de Bordeaux dans le cadre du Groupe d'épidémiologie clinique du Sida en Aquitaine (GECSA). La cohorte Aqu-

taine a pour but de recueillir des informations épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques longitudinales et standardisées sur les patients adultes suivis au CHU de Bordeaux et dans certains des centres hospitaliers généraux du Sud-Ouest depuis 1987, afin de constituer une cohorte prospective de sujets des deux sexes, incluant tous les groupes de transmission.

- La cohorte APROCO/Copilote (APROCO/Copilote ANRS CO8). La cohorte APROCO/Copilote a inclus 1 281 patients dans 47 centres cliniques français en 1997-1999 lors de leur première prescription d'inhibiteur de protéase. Les visites se déroulent tous les 4 mois et permettent d'étudier les déterminants des effets à long terme des antirétroviraux puissants dans le contexte de la prise en charge courante des patients, notamment les effets liés à l'observance et à la tolérance.

- L'enquête Mortalité 2005, données de mortalité en 2005 (Mortalité 2005 ANRS EN19). L'enquête « Mortalité 2005 » (ANRS EN19) a pour objectif de décrire la répartition des causes des décès survenus en 2005 en France chez les adultes infectés par le VIH et les caractéristiques des personnes décédées. Elle est financée par l'ANRS dans le cadre d'une collaboration entre l'Inserm U897, le CMIT, la SNFMI, l'Inserm U720, le groupe Mortavic et l'Inserm CepiDc. Elle renouvelle l'étude réalisée en 2000.

- L'enquête VESPA ANRS EN12, données collectées en 2003 (VESPA ANRS EN12). Cette enquête avait pour objectif d'étudier les conditions de vie des personnes atteintes par l'infection par le VIH/Sida.

- L'étude ONCOVIH, financée par le canceropôle d'Île-de-France et l'ANRS, avait pour objectifs de recenser les nouveaux cas de pathologies malignes survenant chez les patients infectés par le VIH sur une période de 12 mois en 2006, de décrire les facteurs de risque, la typologie, les principales caractéristiques et les différents types de prise en charge de ces pathologies malignes et de déterminer le pronostic à 12 mois de ces patients.

PATIENTS PRIS EN CHARGE

Un nombre de patients pris en charge qui augmente de 3,5 p. 100 par an depuis 1997

Au 30 octobre 2004, 77 449 patients bénéficiaient de l'ALD (affection de longue durée) au titre du VIH parmi les bénéficiaires du régime général de l'assurance maladie qui couvrirait 55 millions de personnes en 2004, soit 140,9 pour 100 000 personnes couvertes, avec une augmentation de l'effectif de 6,6 p. 100 par an depuis 1994 [1]. L'âge moyen était de 41 ans et 68 p. 100 étaient des hommes. Si on applique le taux du régime général à l'ensemble de la population en France (62,6 millions au début de 2005 selon les données de l'INSEE), on peut estimer le nombre de personnes bénéficiant de l'ALD pour l'infection par le VIH à 88 000 personnes au début de 2005. Dans la base FHDH ANRS CO4, le nombre de patients suivis en 2005 était de 50 451, avec une couverture estimée entre 50 et 60 p. 100, ce qui est concordant par rapport à l'estimation de 88 000 personnes couvertes (qui permet d'estimer la couverture à 57 p. 100) [2]. Dans la FHDH ANRS CO4, l'augmentation de la taille de la file active était de 6,3 p. 100 par an depuis 1994, une estimation voisine de celle obtenue par l'ALD, mais seulement de 3,5 p. 100 par an depuis 1997. En effet, l'arrivée des multithérapies s'est accompagnée d'une augmentation importante de la prise en charge à l'hôpital des patients qui se savaient séropositifs mais n'étaient pas suivis à l'hôpital en 1996 et 1997. Ainsi 81 032 patients bénéficiaient de l'ALD parmi les bénéficiaires du régime général de l'assurance maladie au 31 décembre 2005 et 83 281 au 31 décembre 2006, soit une augmentation de 2,8 p. 100 entre 2005 et 2006.

Féminisation et vieillissement se poursuivent (FHDH ANRS CO4)

Par rapport à 2004 et à ce qui était décrit dans le précédent rapport, on observe une légère augmentation de la proportion de femmes (de 31,5 à 32,9 p. 100) et un vieillissement de la population (20,1 p. 100 de plus de 50 ans en 2004 versus 23,6 p. 100 en 2006) ; ainsi 5,4 p. 100 des femmes et 8,0 p. 100 des hommes suivis ont-ils plus de 60 ans. En 2006, 27,3 p. 100 des femmes et 8,0 p. 100 des hommes étaient originaires d'Afrique subsaharienne. La séropositivité était connue depuis une durée médiane de 8,4 ans chez les femmes et de 10,8 ans chez les hommes.

Des conditions de vie plus précaires que dans la population non infectée par le VIH

L'enquête VESPA ANRS EN12 montre que le taux d'emploi est plus faible chez les personnes séropositives par rapport à la population générale, particulièrement chez celles diagnostiquées avant 1994 (65,3 p. 100 dans la population générale versus 49,0 p. 100 chez les patients diagnostiqués avant 1994 et 59,3 p. 100 après 1994) [3]. Parmi les personnes de moins de 60 ans, 57 p. 100 travaillaient, 18 p. 100 étaient au chômage et 25 p. 100 étaient inactives. L'impact de l'infection par le VIH sur le taux d'emploi dépend du niveau d'études. Chez les personnes diagnostiquées depuis 1994 ayant un niveau d'études universitaires, il n'existait pas de différence de taux d'emploi en comparaison à la population générale. En analyse multivariée, le taux d'activité était plus faible chez les personnes déclarant une mauvaise santé perçue, chez les co-infectés par les virus des hépatites, chez les femmes et chez les immigrés, dans les professions indépendantes et les emplois peu qualifiés, chez les personnes seules et chez les personnes vivant dans les régions à fort taux de chômage. Les personnes atteintes étaient beaucoup plus souvent dans une insécurité alimentaire (le fait de ne pas se nourrir correctement par manque d'argent) en comparaison à la population générale. Le taux d'insécurité alimentaire était de 11 p. 100 chez les personnes infectées nées en France, contre 5 p. 100 en population générale ; les chiffres correspondants étaient de 18 et 3 p. 100 chez les personnes nées au Maghreb et de 25 et 4 p. 100 chez celles nées en Afrique subsaharienne.

DES PROGRÈS SPECTACULAIRES

Une baisse de l'incidence du Sida et des décès depuis 1995 (InVS, FHDH ANRS CO4, Mortalité 2005 ANRS EN19)

Dans les données de la déclaration obligatoire, au 30 juin 2007, le nombre total de cas de Sida notifiés depuis le début de l'épidémie est de 62 615. En tenant compte des délais de déclaration, le nombre de personnes ayant développé un Sida et vivantes au 30 juin 2007 a été estimé à 28 044, soit à 30 296 en prenant en compte également la sous-déclaration des cas et des décès.

Le nombre annuel de cas de Sida a diminué assez régulièrement sur les dix dernières années chez les usagers de drogues, chez les hommes contaminés par rapports homosexuels et chez les hommes français contaminés par rapports hétérosexuels. Chez les femmes françaises contaminées par rapports hétérosexuels, on observe une tendance à la diminution, mais moins importante et moins régulière. Le nombre de cas chez les hommes et femmes de nationalité étrangère contaminés par rapports hétérosexuels, qui avait augmenté entre 1999 et 2002, diminue ensuite.

Alors que la diminution du nombre de cas de Sida s'était progressivement ralentie entre 1997 et 2002 (diminution annuelle comprise entre 2 et 6 p. 100), la diminution a été plus forte à partir de 2003 et s'accroît en 2006. Cette diminution plus importante entre 2005 et 2006 se retrouve quels que soient le sexe et le mode de contamination. Elle est plus marquée chez les personnes de nationalité française.

Dans la FHDH, le pourcentage de nouveaux diagnostics de Sida était de 2,5 p. 100 en 2002, de 2,3 p. 100 en 2004 et de 1,7 p. 100 en 2006, alors qu'il était de 10,0 p. 100 en 1995 et de 2,8 p. 100 en 2000, sans effet marqué en 2003. Environ un tiers des nouveaux cas était diagnostiqué lors du premier recours. Chez les patients suivis, le taux d'incidence était de 2,0 pour 100 patients-années en 2002 et restait à 2,0 pour 100 patients-années en 2006 alors qu'il était de 10,2 pour 100 patients-années en 1995 et de 2,3 pour 100 patients-années en 2000. Il est possible que la mise en œuvre de la déclaration obligatoire de séropositivité ait modifié le taux de notification du Sida dans les données de la déclaration obligatoire qu'on ne retrouve pas clairement dans la FHDH.

Dans la FHDH, le taux de décès est estimé à 1,3 pour 100 patients-années, stable entre 2003 et 2006, il était de 9,6 pour 100 patients-années en 1995 et de 1,6 pour 100 patients-années en 2000. Dans l'enquête Mortalité 2005 EN9, le taux de létalité est estimé à 1,3 pour 100, alors qu'il est estimé à 1,4 pour 100 en 2004 dans l'étude sur les ALD [1, 4].

Plus de 80 p. 100 des patients pris en charge reçoivent des combinaisons antirétrovirales (FHDH ANRS CO4)

L'explication la plus plausible de cette évolution est la diffusion des multithérapies depuis 1996. En effet, en 1996, 27,7 p. 100 des patients recevaient une multithérapie, 74,6 p. 100 en 2001 et 81,4 p. 100 en 2006. En 2006, 11,3 p. 100 des patients ne recevaient pas de traitement, 5,9 p. 100 des patients en avaient déjà reçu mais l'avaient interrompu ; 98,4 p. 100 des patients traités recevaient une multithérapie et seulement 1,6 p. 100 une bithérapie d'INTI.

Comme en 2004, les patients naïfs qui initiaient un traitement en 2006 recevaient le plus souvent une multithérapie comprenant deux INTI et un IP (63,2 p. 100), loin devant une multithérapie comprenant deux INTI et un INNTI (27,9 p. 100), ce qui constitue une particularité française, les autres pays utilisant plus volontiers deux INTI avec un INNTI. La trithérapie de trois INTI est devenue beaucoup moins fréquente (3,2 p. 100 en 2006 versus 22,1 p. 100 en 2002 et 7,6 p. 100 en 2004). En 2006, les combinaisons d'INTI les plus prescrites chez les patients naïfs étaient l'association ténofovir + emtricitabine, abacavir + lamivudine et zidovudine + lamivudine, par ordre de fréquence décroissante. La troisième composante du traitement était le plus souvent le lopinavir/r, l'atazanavir/r (bien qu'il n'ait pas encore l'AMM dans cette indication en 2006) et l'efavirenz. Lors de la mise au traitement, 46,5 p. 100 étaient soit au stade Sida, soit avec un taux de CD4 inférieur à 200/mm³ (17,7 p. 100 des patients au stade Sida et 42,9 p. 100 avec un taux de CD4 < 200/mm³), avec des différences selon les groupes de transmission (38,2 p. 100 chez les hommes homosexuels et 51,1 p. 100 chez les personnes hétérosexuelles).

85 p. 100 de patients traités depuis au moins 6 mois ont une charge virale < 500 copies/ml en 2006 (FHDH ANRS CO4)

Les nouveaux traitements mis sur le marché pour les patients prétraités porteurs de virus multirésistants et qui sont en échec virologique permettent d'atteindre l'objectif de charge virale indétectable chez un nombre toujours croissant de patients. Au total, sur l'ensemble

des patients traités depuis au moins 6 mois par une multithérapie, le pourcentage de patients dont la charge virale est inférieure à 500 copies/ml est passé de 52 p. 100 en 1998 à 70 p. 100 en 2002 pour atteindre 85 p. 100 (74 p. 100 < 50 copies/ml) en 2006 et même 88 p. 100 au premier semestre de 2007 (77 p. 100 < 50 copies/ml).

Pas d'explosion de la transmission de virus résistants aux antirétroviraux

Ce résultat est obtenu, alors même que la transmission de virus résistants évaluée par les études à la primo-infection montre un taux de transmission stable depuis 1996 d'environ 10 p. 100. Évidemment, cela s'explique par la proportion toujours plus faible de patients traités ayant une charge virale détectable. Cet aspect est développé dans le chapitre 13.

LIMITES AUX PROGRÈS OBSERVÉS

Toujours des prises de risque

Dans la FHDH ANRS CO4, l'incidence de la syphilis a commencé à augmenter chez les hommes homosexuels à partir de 2001 avec une incidence de 7,4 pour 1 000 patients-années, qui restait au-dessus de 10 pour 1 000 patients-années depuis 2002. En 2006, chez les hommes non homosexuels, l'incidence était de 3 pour 1 000 patients-années et de 0,8 pour 1 000 patients-années chez les femmes. Outre l'épidémie de syphilis, des infections de type lymphogranulomatose vénérienne (LGV) et par le VHC ont également été décrites chez les hommes homosexuels infectés par le VIH, mettant en lumière les prises de risque dans cette population [5, 6].

Toujours de nouvelles infections et de nouveaux diagnostics (déclaration obligatoire du VIH/Sida et surveillance virologique, InVS et CNR VIH)

Depuis la mise en place de la notification obligatoire du VIH (mars 2003) jusqu'au 30 juin 2007, 23 474 diagnostics d'infection par le VIH ont été notifiés, dont 17 277 ont pu être classés en découvertes de séropositivité (17 164 adultes et 113 enfants de moins de 13 ans). La différence correspond pour moitié à des diagnostics anciens (sérologie antérieure positive datant de plus de 12 mois) et pour moitié à des notifications faites uniquement par les biologistes pour lesquelles l'absence de volet clinicien ne permet pas de les classer ou non en découvertes de séropositivité.

Ces 17 277 découvertes de séropositivité ne représentent pas la totalité des cas, car certains seront notifiés avec retard (délai de déclaration), et d'autres ne seront jamais notifiés (sous-déclaration estimée à 36 p. 100 en 2006, à partir des données de l'enquête Labo-VIH/InVS). En prenant en compte ces deux facteurs, le nombre de découvertes de séropositivité est estimé à environ 6 300 cas en 2006, alors que le nombre de cas d'infections par le VIH diagnostiquées en 2006 et déclarées au 30 juin 2007 est de 3 718. Par rapport aux estimations des années précédentes (7 000 en 2004, 6 700 en 2005), l'estimation du nombre de découvertes de séropositivité en 2006 (6 300) est en diminution. Il ne faut pas confondre ces estimations de nouveaux diagnostics avec le nombre de nouvelles infections. En effet, en 2006, seuls 23 p. 100 des patients nouvellement diagnostiqués avaient un profil sérologique d'infection récente (< 6 mois) alors que la proportion des

patients diagnostiqués alors qu'ils étaient au stade Sida était de 14 p. 100. Il ne faut donc pas confondre les évolutions du nombre de nouveaux diagnostics avec les évolutions d'incidence de l'infection. Tout dépend de l'évolution de la sous-notification, du délai de déclaration, mais surtout du recours au dépistage des personnes atteintes. Ce point est développé dans le chapitre 4.

En 2006, plus d'une découverte de séropositivité sur trois concernait une personne de nationalité étrangère (38 p. 100), cette proportion ayant régulièrement diminué en quatre ans (46 p. 100 en 2003). Cette diminution est en partie liée à l'augmentation de la proportion des homosexuels et en partie à la diminution de la proportion d'étrangers chez les hétérosexuels. Les hommes homosexuels restent la seule population pour laquelle on n'observe pas de diminution des découvertes de séropositivité en 2006.

Pour estimer les taux de découvertes de séropositivité en France parmi les personnes de 18 à 69 ans, la population des homosexuels masculins (au moins un rapport sexuel au cours des 12 derniers mois) a été estimée à 325 500 en 2006, celle des usagers de drogue par voie intraveineuse (UDIV) à 90 000 et celle des hétérosexuels à 40,7 millions. Si l'on rapporte le nombre corrigé de découvertes de séropositivité en 2006 à la population de 18 à 69 ans, on constate que le taux de découvertes de séropositivité VIH est 73 fois plus élevé chez les homosexuels masculins que dans la population hétérosexuelle et 4 fois plus que dans celle des UDIV. Le nombre de découvertes de séropositivité chez des UDIV est faible, mais rapporté au nombre total d'UDIV, le taux de découvertes de séropositivité est 17 fois plus élevé que dans la population hétérosexuelle non UDIV. Les UDIV sont cependant beaucoup moins touchés que dans les années 1990. À l'époque, on ne disposait que des données de cas de Sida, c'est donc le taux de diagnostic de Sida qu'il faut utiliser pour la comparaison. Le taux de cas de Sida rapporté à la population était 78 fois plus élevé que chez les hétérosexuels non usagers de drogues en 2006, alors qu'il était 650 fois plus élevé en 1993.

Par ailleurs, le nombre de découvertes de séropositivité VIH en 2006 rapporté à la population était beaucoup plus important chez les personnes de nationalité étrangère (63 pour 100 000) que de nationalité française (5 pour 100 000). En termes de nouveaux diagnostics rapportés à la population, les disparités régionales persistaient en 2006 : les taux de découvertes s'échelonnaient de 24 à 75 par million d'habitants (71 en Provence-Alpes-Côte d'Azur, 75 à la Réunion), avec des taux encore plus élevés en Martinique (201), en Île-de-France (213), en Guadeloupe (486) et en Guyane (705).

Surveillance virologique

Parmi les 3 703 découvertes de séropositivité chez les adultes en 2006, la proportion de patients qui refusent la surveillance virologique est très faible (< 3 p. 100). Cependant, dans 19 p. 100 des cas, le prélèvement sur buvard n'a pas été adressé par le biologiste au CNR. Le fonctionnement de cette surveillance s'est amélioré depuis 2003, avec notamment une meilleure participation des biologistes.

En 2006, les résultats du test d'infection récente ont été disponibles pour 2 917 personnes, soit près de 80 p. 100 des découvertes de séropositivité pour le VIH-1. La proportion d'infections récentes (≤ 6 mois) était de 22,6 p. 100. La proportion d'infections récentes était plus élevée chez les hommes que chez les femmes (27 versus 14 p. 100), et chez les homosexuels que chez les personnes contaminées par rapports hétérosexuels (39 versus 16 p. 100). La proportion d'infections récentes était moins élevée chez les personnes d'Afrique subsaharienne que chez les personnes de nationalité française (8 versus 33 p. 100). Cette différence persistait chez les personnes contaminées par rapports hétérosexuels (8 p. 100 chez les Africains versus 27 p. 100 chez les Français), quel que soit le sexe. La proportion d'infections récentes est stable entre le second semestre de 2003 et le second semestre de 2006, quels que soient le sexe, l'âge, le mode de contamination, chez les personnes de nationalité française comme celles d'Afrique subsaharienne.

Encore 33 p. 100 de patients pris en charge tardivement

En France en 2006, dans la FHDH, 33,3 p. 100 des patients n'accèdent à une prise en charge à l'hôpital qu'à un stade avancé (Sida ou $CD4 < 200/mm^3$), stade où le traitement est recommandé au Nord comme au Sud. Un taux similaire de prise en charge tardive était noté dans VESPA ANRS EN12 [7]. Certains patients ont retardé leur accès à l'hôpital après leur diagnostic d'infection (7,8 p. 100) ; cependant, ce phénomène est en régression depuis 1996 et l'arrivée des multithérapies. Le cas le plus fréquent (25,5 p. 100), en augmentation depuis 1996, concernait des patients qui ont été dépistés moins de 3 mois avant leur prise en charge à l'hôpital. L'impact de cette prise en charge tardive sur le risque de décès perdure pendant 4 ans après la prise en charge, en particulier pour les patients pris en charge au stade Sida [8] (*voir* Chapitre 4). Dans un audit sur les causes de 397 décès chez les patients infectés par le VIH réalisé en 2005 par la British HIV Association, 40 p. 100 des décès ont été attribués à un diagnostic trop tardif pour permettre un traitement efficace [9]. Un dépistage et une prise en charge plus précoces permettraient de diminuer ce risque.

Un taux médian de CD4 à la mise au traitement de $221/mm^3$ en 2006 malgré l'évolution des recommandations (FHDH ANRS CO4)

Comme le montre la figure 3-1, le taux médian de CD4 lors de la première prescription d'une multithérapie a diminué entre 1997 et 2001, passant de 310 à $200/mm^3$, avec une grande variabilité selon les patients (étendue interquartile [IQR] de 175 à $437/mm^3$ en 1997 et de 76 à $329/mm^3$ en 2001). Depuis 2001, le taux médian est d'environ $200/mm^3$, avec un IQR de 125 à $299/mm^3$ en 2006.

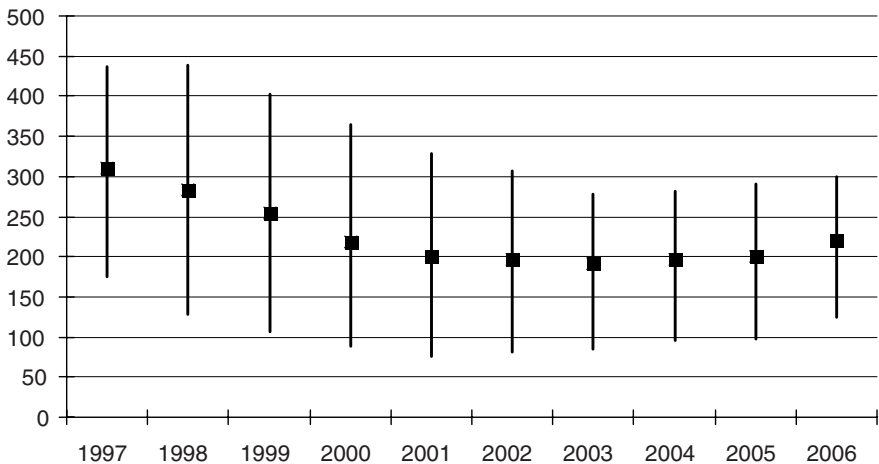


Figure 3-1 Taux médian (et étendue interquartile) lors de la mise au traitement entre 1997 et 2006 (FHDH ANRS CO4).

L'âge est un facteur de risque de prise en charge tardive et de moindre réponse au traitement

L'âge est un facteur de risque important de prise en charge tardive avec un odds-ratio de 3,4 pour les sujets de plus de 60 ans par rapport ceux de moins de 30 ans. Il faut

souligner que les patients de plus de 50 ans ont une moindre réponse immunologique au traitement en dépit d'une bonne réponse virologique [8, 10].

Patients perdus de vue

Dans la FHDH, parmi les patients suivis en 1999, le taux de perte de vue à un an était de 7,5, et 5,4 p. 100 des patients n'ont jamais été revus depuis parmi lesquels 29,8 p. 100 étaient décédés selon les données de Mortalité 2000-CépiDc [11]. Un facteur de risque de la perte de vue est le diagnostic récent d'infection (16,8 p. 100 chez les patients diagnostiqués depuis moins d'un an versus 7,1 p. 100 chez les patients dont le diagnostic date de plus d'un an).

Dans l'audit anglais, 6 p. 100 des causes de décès étaient attribuées à des patients connaissant leur séropositivité mais non suivis et qui se représentaient trop tard. Il est important d'améliorer les premiers contacts avec les patients nouvellement diagnostiqués pour garantir une bonne prise en charge [9].

Des facteurs de risque fréquents

Dans la population infectée par le VIH, les co-infections virales sont fréquentes : 24,3 p. 100 pour le VHC en 2004, 7 p. 100 pour le VHB (voir Chapitre 14), et infections à HPV et à EBV (voir Chapitre 16).

Dans la cohorte Aquitaine ANRS CO3, les facteurs de risque vasculaires sont fréquents : ainsi, sur les 3 328 patients suivis en 2007, 38 p. 100 présentaient une lipodystrophie, 54 p. 100 une dyslipidémie, 6 p. 100 un diabète, 9 p. 100 une hypertension artérielle, 45 p. 100 étaient fumeurs. L'étude EVIT a étudié en 2006 la fréquence du tabagisme chez les patients infectés par le VIH et a mis en évidence que 43 p. 100 des patients étaient des fumeurs actifs (48 p. 100 chez les hommes et 31 p. 100 chez les femmes), par rapport à 31 p. 100 dans la population générale (Baromètre Santé) et 17 p. 100 des anciens fumeurs [12]. L'évaluation de la dépendance au tabac avec l'échelle de Fagerström a montré que 57 p. 100 des fumeurs présentaient une dépendance modérée ou sévère. Au total, 14 p. 100 des fumeurs avaient une motivation élevée pour arrêter ; ils n'utilisaient pas de drogues illicites et ne présentaient pas de symptômes de dépression. Selon l'échelle CAGE-DETA, 15,3 p. 100 des patients et 24,2 p. 100 des fumeurs avaient une consommation excessive d'alcool. Dans l'étude VESPA ANRS EN12 qui a été conduite en 2003, 12,4 p. 100 des patients avaient une consommation excessive d'alcool et 9,4 p. 100 pratiquaient le *binge drinking* (plus de 6 verres en une occasion au moins deux fois par mois), 48 p. 100 des patients étaient fumeurs [13]. Au total, si l'on combine les consommations des substances addictives et leurs niveaux, cinq profils se dégagent : 72 p. 100 des patients ne consommaient pas ou avaient des niveaux faibles de consommation d'alcool, de tabac (moins de 10 cigarettes par jour) et de drogues, 9 p. 100 étaient des fumeurs quotidiens de plus de 10 cigarettes sans autres addictions, 14 p. 100 abusaient de l'alcool avec des niveaux élevés de tabagisme le plus souvent, 4 p. 100 étaient sous traitement de substitution avec d'autres consommations et 1 p. 100 avaient des addictions multiples. En plus d'être des facteurs de risque de nombreuses maladies fréquentes chez les patients infectés, ces usages influencent l'observance au traitement, en particulier l'abus d'alcool et les addictions multiples.

Une morbidité qui se diversifie

Dans la cohorte Aquitaine ANRS CO3, le taux d'hospitalisation a diminué de 173 à 91 pour 1 000 patients entre 2000 et 2004 [14]. La première cause de morbidité sévère était représentée par les infections bactériennes (essentiellement pulmonaires et cutanées), suivies des affections classant Sida (pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii*, affections du système

nerveux central, maladie de Kaposi, lymphomes malins non hodgkiniens, tuberculose...), des affections psychiatriques, vasculaires (cardiopathies ischémiques, accidents vasculaires cérébraux, pathologie thrombo-embolique, soit 9 p. 100 des événements), digestives (cirrhose dans plus de 60 p. 100 des cas), des infections virales et des cancers non classant Sida (pulmonaires, Hodgkin, cancers anaux...). Dans la période d'observation, l'incidence des hospitalisations dues à des événements Sida diminuait au cours du temps (de 60 à 20 pour 1 000 patients-années entre 2000 et 2004), tout comme celui des hospitalisations dues à des infections bactériennes (de 45 à 24 pour 1 000 patients-années) et des événements psychiatriques (de 26 à 14 pour 1 000 patients-années). En revanche, l'incidence des hospitalisations dues à des événements cardiovasculaires et des cancers non classant Sida restait stable au cours du temps (respectivement, 14 et 10 pour 1 000 patients-années).

La suite de ce paragraphe reprend ces différentes pathologies fréquentes.

Pneumopathies bactériennes

Dans la FHDH, l'incidence des pneumopathies bactériennes chez les patients suivis est estimée à 1,4 pour 100 patients-années en 2000 et 1,2 en 2006. Dans APROCO/Copilote ANRS CO8, l'incidence des pneumopathies bactériennes conduisant à une hospitalisation a été estimée à 0,8 pour 100 patients-années ; les facteurs de risque étaient l'âge, le fait d'être UDIV, d'être fumeur et une mauvaise efficacité virologique du traitement [15].

Sida

Une étude conduite dans la FHDH a mis en évidence un changement de la fréquence respective des différentes pathologies au diagnostic de Sida [16]. En 1993-1995, les trois maladies les plus fréquentes étaient la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (15,6 p. 100), la candidose œsophagienne (14,3 p. 100) et la maladie de Kaposi (13,9 p. 100) versus, en 2001-2003, la tuberculose (22,7 p. 100), la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (19,1 p. 100) et la candidose œsophagienne (16,2 p. 100). Chez les patients originaires d'Afrique subsaharienne, la tuberculose était le diagnostic le plus fréquent au cours des trois périodes étudiées (1993-1995 : 40 p. 100, 1998-2000 : 46 p. 100 et 2001-2003 : 44 p. 100, respectivement). Par contraste, la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* était la maladie la plus fréquente au diagnostic de Sida au cours des trois périodes étudiées chez les autres patients (16, 22 et 21 p. 100, respectivement) ; la tuberculose (10, 15 et 18 p. 100, respectivement) est passée de la quatrième à la deuxième maladie la plus fréquente au diagnostic de Sida en 2001-2003 chez les patients non originaires d'Afrique subsaharienne. Le rôle de l'immuno-dépression et de la charge virale sur le risque des pathologies classant Sida est bien connu. Dans un travail récent à partir de la FHDH, chez les patients ayant reçu un traitement et ayant un taux de CD4 inférieur à 200/mm³, l'incidence d'un nouvel événement classant Sida était de 18,5 ± 1,9 pour 100 patients-années chez les patients ayant interrompu leur traitement, de 14,5 ± 0,7 pour 100 patients-années chez les patients ayant une charge virale détectable sous traitement et de 4,9 ± 0,5 pour 100 patients-années chez les patients avec une charge virale indétectable sous traitement [17]. Au total, après ajustement, le risque d'un nouvel événement classant Sida chez les patients avec une charge virale détectable sous traitement avait diminué de 22 p. 100 et de 62 p. 100 chez les patients avec une charge virale indétectable sous traitement, par rapport au risque chez les patients ayant interrompu le traitement. Cela suggère qu'il existe un bénéfice à maintenir un traitement, même incomplètement efficace virologiquement, sans doute parce qu'il limite la destruction de CD4 et qu'il aide à contenir l'inflammation associée à l'infection.

Santé mentale

C'est un aspect sur lequel il existe un déficit de données disponibles. La santé mentale a été explorée dans VESPA ANRS EN12 à partir de données du questionnaire patient et de l'autoquestionnaire dont le remplissage est hétérogène ; en particulier, les migrants et

les personnes d'un faible niveau d'étude l'ont moins rempli. Parmi les gens traités depuis au moins 6 mois, 62,6 p. 100 n'avaient pas de symptômes de dépression, 9,1 p. 100 des symptômes modérés, 5,5 p. 100 des symptômes sévères et 23,7 p. 100 n'avaient pas répondu [18]. En transversal, on ne trouve pas d'association entre dépression et résultats thérapeutiques (échec immunologique défini par un gain de moins de 100 CD4 depuis le début du traitement ; échec immunovirologique défini par un taux de CD4 inférieur à 200/mm³ et une charge virale détectable ; échec clinique défini par un événement Sida plus de 3 mois après la mise sous traitement). Concernant les tentatives de suicide, le taux est plus élevé que dans la population générale. La consommation de médicaments psychotropes dans les 30 derniers jours montre une absence de consommation chez 68,8 p. 100, un usage occasionnel d'anxiolytiques ou d'hypnotiques chez 10,2 p. 100, un usage régulier d'anxiolytiques, d'hypnotiques et d'antidépresseurs chez 19,8 p. 100 et des consommations multiples (y compris d'autres classes de psychotropes) chez 1,2 p. 100. Parmi les répondants du questionnaire de qualité de vie (SF36), 52,6 p. 100 ont une bonne qualité de vie physique et 51,5 p. 100 une bonne qualité de vie mentale. En analyse multivariée, un taux de CD4 bas, des effets indésirables, la précarité matérielle, l'expérience de la discrimination dans la famille et le contexte professionnel, les taux élevés de consommations de médicaments et la dépression sont associés à une mauvaise qualité de vie mentale. En revanche, la vie en couple est protectrice [19].

Pathologies vasculaires

Dans l'étude de la cohorte Aquitaine ANRS CO3 [14], les causes de morbidité vasculaire, soit 159 événements, comprenaient des myocardiopathies ischémiques (32 p. 100), des thromboses veineuses, des embolies pulmonaires et une hypertension artérielle pulmonaire (27 p. 100), des accidents ischémiques ou hémorragiques du système nerveux central (21 p. 100) et, enfin, d'autres causes – insuffisance cardiaque, mort subite, péricardite, myocardite, artériopathie (20 p. 100).

Chez les patients infectés par le VIH, le risque de maladies cardiovasculaires, en particulier d'infarctus du myocarde, est plus élevé que dans la population générale. Même si tous les mécanismes ne sont pas encore bien compris, trois raisons principales peuvent expliquer cette différence : une fréquence élevée de facteurs de risque cardiovasculaires, en particulier le tabagisme, l'exposition aux antirétroviraux, en particulier leur impact sur le profil lipidique et les effets propres du VIH, en particulier en termes d'inflammation. Ainsi, des analyses de l'essai SMART pointent l'association entre le risque d'événements cardiovasculaires et le taux de CD4 et la charge virale [9]. Ces points sont détaillés dans le chapitre 7.

Cancers non classant Sida

Dans l'étude ONCOVIH qui a recensé les nouveaux diagnostics de tumeurs en 2006 en France chez les patients infectés par le VIH, 694 tumeurs ont été signalées et 673 décrites. Les tumeurs classant Sida représentaient 38 p. 100 des diagnostics de cancers (lymphomes non hodgkiniens, n = 145 ; maladie de Kaposi, n = 107 et cancer du col, n = 10). Les autres cancers fréquents étaient le cancer du poumon (n = 63), de l'anus (n = 55), la maladie de Hodgkin (n = 51), les cancers cutanés non mélanomes (n = 49), le cancer du foie (n = 38), les cancers ORL (n = 20) et le cancer du sein (n = 21). Les taux de CD4 au diagnostic de cancer étaient de 194/mm³ (IQR = 67-359) pour les cancers classant Sida et de 330/mm³ (IQR = 192-503) pour les cancers non classant, par comparaison à un taux de CD4 de 454/mm³ (IQR = 312-634) dans la FHDH pour les patients suivis en 2006. Chez les patients ayant un diagnostic de cancer classant Sida, 23 p. 100 recevaient une multi-thérapie et avaient une charge virale inférieure à 500 copies/ml ; ce pourcentage était de 62 p. 100 chez les patients ayant un diagnostic de cancer non classant Sida, alors que 67 p. 100 des patients suivis en 2006 étaient dans ce cas. Ces résultats pointent le rôle du

contrôle de la charge virale et de l'immunodépression dans la physiopathologie des cancers au cours de l'infection par le VIH. C'est précisément ce qui a été mis en évidence dans une étude réalisée au sein de la cohorte Aquitaine ANRS CO3, qui montrait que le risque de cancers classant Sida augmentait de 24 p. 100 par année d'exposition à une charge virale supérieure à 500 copies/ml et de 33 p. 100 environ par année d'exposition à des CD4 inférieurs à 200/mm³ [20]. En ce qui concerne les cancers non classant Sida, le risque augmentait de 18 p. 100 par année d'exposition à des CD4 inférieurs à 500/mm³. Il est important d'évaluer si ces résultats globaux s'appliquent à tous les cancers. Les données épidémiologiques sur le risque de cancer chez les patients VIH sont détaillées dans le chapitre 16. En l'état, ces résultats incitent à limiter la durée d'exposition à une immunodépression même modérée et donc à un taux de CD4 bas.

Les autres pathologies sont traitées dans les chapitres 7 et 14.

Des causes de mortalité toujours plus diverses (Mortalité 2005, ANRS EN19)

En France, les causes de décès des personnes infectées par le VIH ont continué à se diversifier entre 2000 et 2005. Les enquêtes Mortalité 2000 et Mortalité 2005 ont documenté les causes de 964 décès en 2000 et de 1 042 en 2005 et ont mis en évidence une diminution de la proportion de décès dus au Sida (47 à 36 p. 100), une augmentation des cancers non classant Sida et non liés aux hépatites (11 à 17 p. 100), une augmentation plus modérée des hépatopathies (13 à 15 p. 100, dont l'hépatite C, 11 p. 100 et l'hépatite B, 2 p. 100), des atteintes cardiovasculaires (7 à 8 p. 100) et des suicides (4 à 5 p. 100). Parmi les décès dus au Sida, 20 p. 100 sont survenus chez des personnes dont le diagnostic VIH datait de moins de 6 mois et 28 p. 100 étaient dus à un lymphome malin non hodgkinien. En 2005, le nombre de décès dus au Sida était, comme attendu, plus important pour les patients avec des CD4 bas. Cela était aussi retrouvé pour les décès dus aux cancers non Sida et ceux dus aux hépatites. En revanche, au-dessus de 50 CD4/mm³, le nombre de décès de cause cardiovasculaire variait peu selon la strate de CD4. Enfin, la localisation la plus fréquente des cancers non classant Sida était le poumon et un quart des décès de cause hépatique était dû à un hépatocarcinome [4].

Objectif de CD4 > 500/mm³ chez tous les patients pris en charge (ANRS CO3 et CO8)

Le taux de mortalité des adultes infectés par le VIH reste supérieur à celui de la population générale de même âge et de même sexe. Dans les cohortes ANRS CO3 et CO8, les taux de mortalité standardisés ont été estimés chez les patients ayant débuté une multi-thérapie en 1997-1999. La mortalité était sept fois plus élevée que dans la population générale, cinq fois chez les hommes et treize fois chez les femmes. Le sur-risque diminuait progressivement lorsque les CD4 étaient plus élevés. Lorsque les CD4 étaient supérieurs à 500/mm³, la mortalité restait supérieure si l'on considérait l'ensemble du suivi, et elle devenait comparable à celle de la population générale après 6 ans de suivi sous traitement. Il s'agit d'une sélection particulière d'individus, mais ces résultats incitent à définir pour l'ensemble des patients des objectifs de restauration de l'immunité avec plus de 500 CD4/mm³. Indirectement, ils incitent également à une initiation précoce du traitement antirétroviral afin de faciliter cet objectif [21].

Une réponse virologique satisfaisante, mais une réponse immunologique insuffisante (FHDH ANRS CO4)

Compte tenu de l'intérêt d'atteindre un taux de CD4 au-dessus de 500/mm³ pour tous les patients, il est important de suivre cet indicateur dans la population des patients pris en

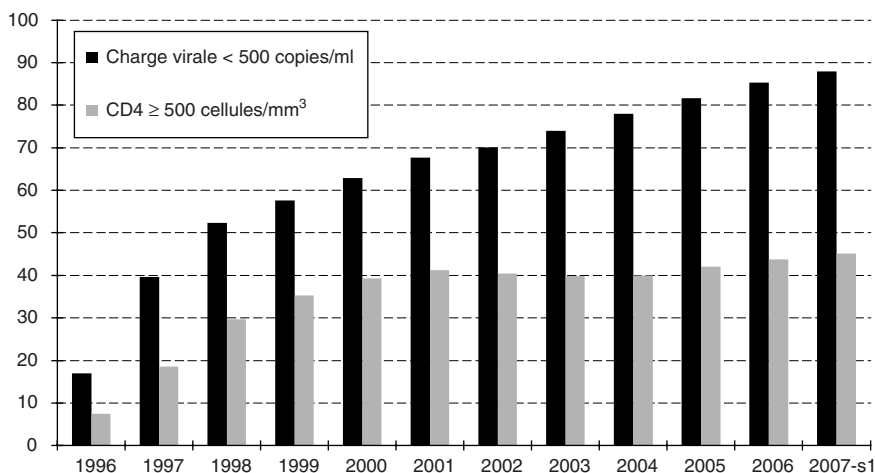


Figure 3-2 Proportion de patients traités depuis au moins 6 mois ayant une charge virale inférieure à 500 copies/ml ou ayant un taux de CD4 supérieur à 500/mm³.

charge. La figure 3-2 illustre le taux de patients traités depuis au moins six mois, ayant une charge virale inférieure à 500 copies/ml et la proportion de patients dont le taux de CD4 est supérieur à 500/mm³, qui plafonne à environ 40 p. 100 depuis 2000 (43,8 p. 100 en 2006).

Points forts

- Ce chapitre illustre l'importance de l'épidémiologie descriptive, le parent pauvre de l'épidémiologie en France en dehors du domaine de l'infection par le VIH. Il est important de maintenir cet effort de recherche, en améliorant les déficits constatés (prison, santé mentale...).
- La mise à disposition des combinaisons antirétrovirales a permis des progrès spectaculaires en termes de contrôle de la réplication virale et de diminution de la morbidité liée au Sida et de la mortalité toutes causes.
- La diffusion de l'épidémie est toujours active, en particulier dans la population des hommes homosexuels.
- La population prise en charge vieillit, grâce aux progrès thérapeutiques et du fait d'infections survenant à un âge plus avancé, et on doit souligner le diagnostic tardif chez les patients de plus de 50 ans.
- La morbidité se diversifie en raison d'un risque majoré chez les personnes infectées par le VIH de maladies ne définissant pas le Sida, comme les affections cardiovasculaires, les pathologies métaboliques, les cancers non classant et les affections neurologiques.
- Les données présentées illustrent :
 - la prise en charge trop tardive d'une proportion importante des patients ;
 - le bénéfice qu'il y a à adopter l'objectif thérapeutique d'un taux de CD4 supérieur à 500/mm³ pour tous les patients. Cet objectif n'est actuellement atteint que chez 40 p. 100 des patients traités alors même que la charge virale est inférieure à 50 copies/ml dans 75 p. 100 des cas.

- Au total, tous ces résultats conduisent à penser qu'il est possible d'améliorer encore la prise en charge de l'infection par le VIH en France, en dépistant et en traitant plus précocement les personnes vivant avec le VIH et en adoptant des stratégies de traitement qui limitent la morbidité associée à l'infection par le VIH ou à ses traitements administrés au long cours.

Le groupe d'experts recommande :

- de mener des études épidémiologiques en milieu carcéral et dans le champ de la santé mentale ;
- d'évaluer l'impact des nouvelles recommandations de traitement antirétroviral plus précoce sur la situation immunitaire des patients ;
- de ne pas oublier de notifier tout nouveau diagnostic d'infection par le VIH.

BIBLIOGRAPHIE

1. WEILL A, VALLIER N, SALANAVE B et al. Fréquence des trente affections de longue durée pour les bénéficiaires du Régime général de l'assurance maladie en 2004. *Pratiques et Organisation des Soins*, 2006, 37 : 173-188.
2. BERNILLON P, LIEVRE L, PILLONEL J et al. Record-linkage between two anonymous databases for a capture-recapture estimation of underreporting of AIDS cases : France 1990-1993. The Clinical Epidemiology Group from Centres d'Information et de Soins de l'Immunodéficience Humaine. *Int J Epidemiol*, 2000, 29 : 168-174.
3. DRAY-SPIRA R, GUEGUEN A, RAVAUD JF et al. 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, 97 : 552-558.
4. LEWDEN C, MAY T, ROSENTHAL E et al. Changes in causes of death among adults infected by the human immunodeficiency virus (HIV) between 2000 and 2005. The « Mortalité 2000 & 2005 » surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J AIDS*, 2008, *in press*.
5. HERIDA M, MICHEL A, GOULET V et al. Épidémiologie des infections sexuellement transmissibles en France. *Méd Mal Infect*, 2005, 35 : 281-289.
6. GAMBOTTI L, BATISSE D, COLIN-DE-VERDIERE N et al. Acute hepatitis C infection in HIV positive men who have sex with men in Paris, France, 2001-2004. *Euro Surveill*, 2005, 10 : 115-117.
7. DELPIERRE C, DRAY-SPIRA R, CUZIN L et al. Correlates of late HIV diagnosis : implications for testing policy. *Int J STD AIDS*, 2007, 18 : 312-317.
8. LANOY E, MARY-KRAUSE M, TATTEVIN P et al. Frequency, determinants and consequences of delayed access to care for HIV infection in France. *Antivir Ther*, 2007, 12 : 89-96.
9. PHILLIPS AN. Morbidity and Mortality in the HAART Era. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, USA, 3-6 February, abstract 8.
10. GRABAR S, KOUSIGNIAN I, SOBEL A et al. Immunologic and clinical responses to HAART over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS*, 2004, 18 : 2029-2038.
11. LANOY E, LEWDEN C, LIEVRE L et al. What happen to patients from the French hospital database on HIV lost to follow up and consequences on mortality estimates. 11th European Aids Conference, Madrid, Spain, October 24-27, P18.4/10.
12. DUVAL X, BARON G, GARELIK D et al. Living with HIV, antiretroviral treatment experience and tobacco smoking : multisite cross-sectional study. *Antiviral Therapy*, 2008, 13 : 389-397.
13. PERETTI-WATEL P, SPIRE B, LERT F et al. Drug use patterns and adherence to treatment among HIV-positive patients : evidence from a large sample of French outpatients (ANRS-EN12-VESPA 2003). *Drug Alcohol Depend*, 2006, 82 (Suppl. 1) : S71-S79.
14. BONNET F, CHÈNE G, THIÉBAUT R et al. Trends and determinants of severe morbidity in HIV-infected patients : the ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000-2004. *HIV Med*, 2007, 8 : 547-554.

15. LE MOING V, RABAUD C, JOURNOT V et al. Incidence and risk factors of bacterial pneumonia requiring hospitalization in HIV-infected patients started on a protease inhibitor-containing regimen. *HIV Med*, 2006, 7: 261-267.
16. GRABAR S, LANOY E, ALLAVENA et al. Causes of the first AIDS-defining illness and subsequent survival before and after the advent of combined antiretroviral therapy. *HIV Med*, 2008, 9: 246-256.
17. KOUSIGNIAN I, ABGRALL S, GRABAR S et al. Maintaining antiretroviral therapy reduces the risk of AIDS-defining events in patients with uncontrolled viral replication and profound immunodeficiency. *Clin Infect Dis*, 2008, 46: 296-304.
18. DRAY-SPIRA R, SPIRE B, HEARD I et al. Heterogeneous response to HAART across a diverse population of people living with HIV : results from the ANRS-EN12-VESPA Study. *AIDS*, 2007, 21 (Suppl. 1) : S5-S12.
19. PRÉAU M, MARCELLIN F, CARRIERI MP et al. Health-related quality of life in French people living with HIV in 2003 : results from the national ANRS-EN12-VESPA Study. *AIDS*, 2007, 21 (Suppl. 1) : S19-S27.
20. BRUYAND M, THIEBAUT R, LAWSON-AYAYI S et al. Immunodeficiency and risk of AIDS-defining and non-AIDS-defining cancers : ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 1998 to 2006. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 3-6 February, 2008, abstract 15.
21. LEWDEN C, CHÈNE G, MORLAT P et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J AIDS*, 2007, 46: 72-77.

4

Dépistage et nouvelles méthodes de prévention de l'infection par le VIH

DÉPISTAGE

Lorsque les premiers tests de dépistage du VIH sont apparus en 1985, les caractéristiques particulières de l'infection par le VIH, son pronostic péjoratif, les possibilités thérapeutiques initialement limitées et un bénéfice individuel imperceptible ont contribué à fonder le système mis en place sur des principes spécifiques, largement dérogoatoires par rapport au cadre habituel de la lutte contre les maladies transmissibles.

La forte stigmatisation initiale a aussi contribué à créer l'« exceptionnalisme » du VIH/Sida qui a été marqué par une attention très importante pour le droit des personnes. Cela s'est traduit par l'importance donnée au consentement éclairé, le respect de la confidentialité, la responsabilisation individuelle soutenue par un *counselling* devenu essentiel.

Aujourd'hui, le bénéfice d'une stratégie optimale du dépistage se situe :

- au niveau individuel, par une morbidité et une espérance de vie que l'on peut espérer équivalente à la population générale à condition que la prise en charge soit précoce ;
- au niveau collectif, par une probabilité de voir se modifier le comportement à risque plus forte chez ceux qui se savent contaminés que chez ceux qui l'ignorent, et par la réduction de la transmission de ceux qui sont traités.

Les enjeux du dépistage sont :

- d'augmenter son acceptabilité ;
- d'accroître le nombre de personnes contaminées dépistées ;
- d'augmenter la proportion des personnes testées qui reçoivent leurs résultats ;
- de diminuer le délai entre la contamination et le diagnostic ;
- enfin, de diminuer le nombre de personnes contaminées qui ne reçoivent pas les soins appropriés.

Enjeux du dépistage : le contexte épidémiologique

Les données épidémiologiques nous permettent d'appréhender le nombre de personnes contaminées à dépister, ainsi que la fraction de ceux qui ne reçoivent pas les soins appropriés.

Prévalence et nombre de personnes infectées ignorant leur séropositivité

Selon les méthodes de calcul (rétrocalcul ou méthode directe), la prévalence de l'infection par le VIH en France est estimée entre 113 000 et 141 000 personnes à la fin de 2007, avec 5 200 nouvelles infections (ANRS AC23) et 1 700 décès (Mortalité 2000) par an. Le

nombre de patients suivis est estimé entre 83 000 et 100 000⁽¹⁾. Ainsi, le nombre de personnes infectées qui ne connaîtraient pas leur infection par le VIH ou qui ne se font pas suivre peut être estimé aux alentours de 36 000, avec un intervalle plausible de 13 000 et 58 000 personnes.

Surveillance de l'infection par le VIH et du Sida au 30 juin 2007⁽²⁾

Le nombre de cas d'infection par le VIH diagnostiqués en 2006 et déclarés au 30 juin 2007 est de 3 718. Après prise en compte du délai de déclaration et de la sous-notification (il est estimé que 36 p. 100 des cas diagnostiqués en 2006 ne sont pas notifiés), le nombre de nouveaux diagnostics est estimé à 6 300 en 2006, il était de 7 000 en 2004 et de 6 700 en 2005.

Il ne faut pas confondre ces estimations de nouveaux diagnostics avec le nombre de nouvelles infections. En effet, la proportion d'infection récente (< 6 mois) parmi les patients nouvellement diagnostiqués est estimée à 23 p. 100 et la proportion des patients diagnostiqués alors qu'ils sont au stade Sida est de 14 p. 100. Le premier motif de dépistage reste la présence de signes cliniques ou biologiques (pour 25 p. 100 des femmes et 35 p. 100 des hommes en 2006). Dans ce contexte, la baisse du nombre de nouveaux diagnostics en 2006 n'est pas en faveur d'une diminution de l'épidémie. En d'autres termes, pour diminuer le nombre de personnes infectées qui l'ignorent, il est attendu que le nombre de nouveaux diagnostics augmente.

Les personnes qui découvrent leur séropositivité VIH en 2006 sont en majorité contaminées par rapports hétérosexuels ; cependant, leur nombre diminue entre 2003 et 2006 (sauf chez les hommes de 45 ans et plus et les femmes de 60 ans et plus). La transmission du VIH par rapports homosexuels reste active et, en 2006, ce mode de contamination représente plus de quatre découvertes de séropositivité sur dix chez les hommes et est le seul pour lequel le nombre de découvertes ne diminue pas. La proportion d'infections récentes plus élevée que pour les autres modes de contamination (39 versus 16 p. 100) reflète un recours plus élevé au dépistage dans cette population, mais aussi une incidence plus élevée ; cependant, cette proportion, stable jusqu'en juin 2006, a diminué au cours des deux derniers semestres. Il n'y a pas de signe de reprise de la transmission du VIH chez les usagers de drogues par voie intraveineuse.

En 2006, le statut sérologique était inconnu chez 46 p. 100 des personnes pour lesquelles un diagnostic de Sida a été porté.

Nombre de dépistages en France [4]

En 2006, le nombre de sérologies VIH réalisées par la totalité des laboratoires est estimé à 5 millions (dont les trois quarts en ville). Globalement, 8 p. 100 des sérologies sont effectuées dans le cadre d'une consultation de dépistage anonyme et gratuit (CDAG). Le nombre de sérologies VIH a diminué entre 2005 et 2006 (-4 p. 100). Néanmoins, ce nombre a globalement augmenté sur la période 2001-2006, compte tenu du pic important observé en 2005 (+8 p. 100 par rapport à 2004). Le nombre de sérologies VIH effectuées en 2006 rapporté à la population est de 80 pour 1 000 habitants pour l'ensemble de la France. Il est plus élevé en Guyane (146 pour 1 000), en Guadeloupe (136), en Martinique (126), en Île-de-France (109) et en PACA (106) que dans les autres régions (entre 55 et 84 pour 1 000 en métropole, 88 pour 1 000 à La Réunion). Cela situe la France parmi les pays européens dans lesquels le taux de dépistage réalisé par habitant est le plus élevé après la fédération de Russie (130), le Portugal (87), au même niveau que l'Autriche (80) et devant la Belgique (55) (http://www.ecdc.europa.eu/Health_topics/AIDS/Factsheet.htm).

(1) Sur la base d'une couverture de 50 à 60 p. 100 de la base de données hospitalière française sur l'infection par le VIH (ANRS CO4 FHDH).

(2) Institut de veille sanitaire, situation du VIH-Sida en France. Données au 30 juin 2007 [4].

La proportion de sérologies confirmées positives pour 1 000 sérologies réalisées est estimée à 2,2 en 2006. Elle est plus élevée pour les sérologies effectuées dans un cadre anonyme (CDAG) : 3,5 pour 1 000. Elle varie selon les régions : beaucoup plus élevée en Guyane (14,2 pour 1 000), en Guadeloupe (6,4), en Île-de-France (4,5) et en Martinique (3,2) que dans les autres régions (entre 0,4 et 1,6 pour 1 000). La proportion de sérologies positives a diminué en 2005-2006 (2,2 pour 1 000 sérologies) par rapport aux années 2001-2004 (entre 2,3 et 2,4 pour 1 000, $p < 10^{-4}$).

Retard à la prise en charge

Dans les pays industrialisés, depuis 1996, l'accès aux multithérapies a considérablement amélioré le pronostic clinique des patients séropositifs pour le VIH en réduisant le risque de survenue des événements classant Sida. Au stade avancé de la maladie (stade Sida ou $CD4 < 200/mm^3$), l'espérance de vie est plus courte, justifiant la recommandation d'un traitement antirétroviral à ce stade. Cependant, de nombreux patients accèdent aux soins à ce stade avancé, et donc tardivement, ce qui constitue une perte de chances.

En France, en 2006, malgré une activité de dépistage importante, il existe un retard à l'accès à une prise en charge à l'hôpital puisque 33,3 p. 100 des patients n'y accèdent qu'à un stade avancé (Sida ou $CD4 < 200/mm^3$) [5]. Ce retard concerne deux types différents de patients :

- certains d'entre eux ont retardé leur accès aux soins après leur diagnostic d'infection (7,8 p. 100) ;
- d'autres, le cas le plus fréquent (25,5 p. 100), ont été dépistés peu de temps avant leur entrée dans le système de soins, mais longtemps après leur infection. Comme le montre la figure 4-1, avant l'arrivée des multithérapies, en 1995, 44,8 p. 100 des patients étaient pris en charge à l'hôpital à un stade avancé, 27 p. 100 connaissaient leur diagnostic et 17,8 p. 100 l'ignoraient. Ainsi, si l'arrivée des multithérapies a été associée à une diminution

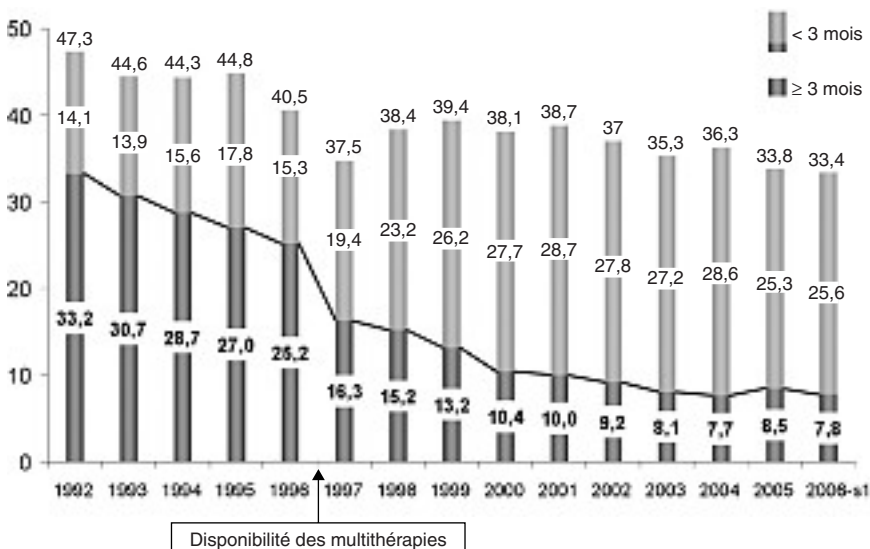


Figure 4-1 Pourcentage de patients ayant le SIDA ou avec un taux de $CD4$ inférieur ou égal à $200/mm^3$ lors de la prise en charge à l'hôpital et dont le diagnostic d'infection par le VIH date de plus ou moins de 3 mois.

de la catégorie des patients qui connaissaient leur diagnostic mais n'étaient pas suivis à l'hôpital, la proportion des patients diagnostiqués à un stade avancé a augmenté depuis 1995 (ANRS CO4 FHDH). Des résultats similaires ont été observés dans l'étude ANRS EP12 VESPA [3], dans laquelle le taux de prise en charge tardive chez les patients diagnostiqués depuis 1996, avec la même définition (Sida ou $CD4 < 200/mm^3$), était de 33,1 p. 100.

Dans ANRS CO4 FHDH, les facteurs associés à une prise en charge tardive sont l'âge (odds-ratio [OR] = 3,4 pour les sujets de plus de 60 ans versus ceux de moins de 30 ans), le sexe et l'origine géographique (OR = 1,4 pour les femmes originaires d'Afrique subsaharienne, 1,6 pour les hommes non originaires d'Afrique subsaharienne et 1,9 pour les hommes originaires d'Afrique subsaharienne, comparés aux femmes non originaires d'Afrique subsaharienne). Enfin, tous les groupes de transmission sont pris en charge plus tardivement que les homosexuels (OR = 1,5).

Alors que des multithérapies sont rapidement prescrites aux patients pris en charge tardivement, ceux-ci présentent une surmortalité par rapport aux autres patients, particulièrement importante les six premiers mois (OR = 13,2) et qui persiste les quatre premières années de leur prise en charge, en particulier pour les patients pris en charge au stade de Sida [5].

Il est difficile d'appréhender la prise en charge tardive dans les données de surveillance de la séropositivité, puisque le taux de $CD4$ n'était pas recueilli jusqu'en 2008. De ce fait, le retard au dépistage est évalué par confrontation des résultats de surveillance du VIH et du Sida. Les dépistages les plus tardifs (diagnostic simultané VIH et Sida) peuvent être rapportés soit au nombre de découvertes de séropositivité, soit au nombre de cas de Sida, ce qui donne des proportions très différentes. Ainsi, 14 p. 100 des personnes qui découvrent leur séropositivité en 2006 sont au stade de Sida et 46 p. 100 des patients au stade Sida ignorait leur séropositivité.

Le retard au dépistage dépend du mode de contamination et de la nationalité : il est moins fréquent chez les homosexuels à la fois parmi ceux qui découvrent leur séropositivité en 2006 (8 p. 100) et ceux qui développent un Sida en 2006 (35 p. 100). Chez les hétérosexuels, parmi ceux qui développent un Sida en 2006, le dépistage tardif est plus fréquent, tant chez les Africains (56 p. 100) que chez les Français (50 p. 100), mais il y a une amélioration récente probable du recours au dépistage chez les Africains : dépistage tardif plus rare chez les Africains (14 p. 100) que chez les Français (19 p. 100) parmi les personnes qui découvrent actuellement leur séropositivité.

Face à ces données, il est nécessaire d'intensifier le dépistage dans les régions à forte prévalence et d'adapter les outils du dispositif dédié au dépistage afin, justement, de mieux dépister.

Stratégies de dépistage

Les stratégies de dépistage en France reposent aujourd'hui sur quatre principes :

- une proposition d'un test de dépistage devant plusieurs types des situations : la prise de risque sexuel ; lors du diagnostic de certaines pathologies (la tuberculose, les IST) ; enfin au cours de certains événements de vie (bilan prénuptial, suivi de grossesse ou interruption de grossesse). Il est théoriquement proposé au moment d'une incarcération dans le cadre d'un bilan de santé. Le test n'est obligatoire que pour les dons du sang, d'organes, de tissus, de cellules, de gamètes et de lait ;

- un dispositif de dépistage spécialisé centré sur les centres de dépistages anonymes et gratuits (CDAG) où il est possible de se faire dépister gratuitement et de manière anonyme. Il existe, en 2008, 180 CDAG hospitaliers et 159 CDAG extrahospitaliers. La liste exhaustive des CDAG est disponible sur le site de SIDA INFO SERVICE. Mais il est aussi possible de se faire dépister dans les centres de dépistage et de diagnostic des IST (CID-DIST), qui sont souvent couplés avec les CDAG, les centres de protection maternelle et infantile (PMI) et les centres de planification et d'éducation familiale (CPEF) ;

– un cadre de prescription fondé sur l'information et le consentement de la personne chez qui le dépistage est proposé et sur une pratique de conseil pré- et post-test, appelée *counseling*. La prescription d'un test de dépistage et le rendu des résultats sont considérés comme des moments propices pour aborder la vie affective et sexuelle, la question des pratiques et des moyens de prévention (prévention primaire), mais aussi pour inscrire la personne séropositive dans une démarche de soins (prévention secondaire) ;

– l'utilisation de deux tests ELISA.

Cette stratégie globale de dépistage a été ponctuée par des campagnes d'information et d'incitation au dépistage régulières menées par l'INPES et les associations de lutte contre le Sida. Mais les principes sont restés les mêmes. Devant le constat de données épidémiologiques qui évoluent peu au fil des années – un nombre élevé de personnes qui ne connaîtraient pas leur infection (estimé à 36 000 en 2006) et un nombre élevé de prises en charge de l'infection par le VIH à un stade tardif (33 p. 100 en 2006) –, de nombreux experts pensent qu'il convient aujourd'hui de faire évoluer les stratégies. Le Conseil national du Sida a rendu un rapport sur cette question en novembre 2006 [1] et proposait de changer de paradigme de dépistage afin d'identifier plus de personnes infectées par le VIH asymptomatiques et au stade le plus précoce possible. La HAS doit rendre, à l'automne 2008, des recommandations sur ce sujet.

Il convient de réinterroger les principes de dépistage au regard :

– des *données épidémiologiques*. C'est alors la différenciation des stratégies de dépistage qui est posée en fonction des zones de prévalence (la prévalence en France n'est pas la même d'une région à l'autre, d'un département à l'autre) et en direction des populations les plus exposées (homosexuels, population originaire d'Afrique subsaharienne, population carcérale...);

– des *nouveaux tests de dépistage*, plus sensibles et plus spécifiques, qui laissent envisager pour la pratique courante le recours à une seule technique ELISA ;

– de la *mise sur le marché de tests rapides* (recherche d'anticorps anti-VIH). Ils permettent d'offrir des délais de rendu très courts, dans certaines circonstances de renforcer la confidentialité et d'intégrer le dépistage dans des actions de proximité en direction de populations spécifiques. Ils permettent une meilleure acceptation du test et augmentent la proportion des personnes testées auxquelles le résultat est communiqué ;

– des *stratégies de dépistage développées aux États-Unis*. Dans ce pays est promue une stratégie de dépistage généralisée dans les territoires ayant une prévalence supérieure à 0,1 p. 100 des infections par le VIH non dépistées [8], qui a été montrée coût/efficace. Le test est banalisé avec une proposition systématique soumise à l'accord de la personne et est recommandé au moins une fois par an lors de tout recours aux soins ;

– enfin, de la *mise en place des nouvelles coordinations régionales* : les COREVIH. Ils représentent un outil pour réinterroger au niveau local les stratégies en place : offre de dépistage, fonctionnement des CDAG, mise en place de programmes spécifiques de dépistage en direction des populations les plus exposées, utilisation des tests rapides, besoin d'études ad hoc...

Les éléments suivants paraissent aujourd'hui importants.

1. *Développer les propositions de dépistage dans les zones de forte prévalence et en direction des populations les plus exposées.*

• Quatre régions, en France, sont très touchées par l'épidémie par le VIH : les DFA, notamment la Guyane et la Guadeloupe, l'Île-de-France et la région Provence-Alpes-Côte-d'Azur. Les COREVIH de ces régions doivent impérativement développer des programmes spécifiques de dépistage lors du recours au soins de quelque nature qu'il soit, indépendamment de la recherche de comportements à risque, intégrant de multiples dimensions : la nécessaire banalisation du test (*voir plus loin*), le recours aux tests rapides dans certaines circonstances, la mobilisation des CDAG, CIDDIST, PMI, CPEF, la sensibilisation de l'ensem-

ble des médecins, l'organisation avec l'INPES de campagnes régionales grand public et ciblées sur les populations les plus exposées, le rôle des associations de lutte contre le Sida.

- Les actions à mener en direction des populations les plus exposées méritent aussi de faire l'objet, dans chaque COREVIH, de discussion et de définition de programmes.

S'agissant des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH), compte tenu de la prévalence dans ce groupe et du niveau des pratiques de protection, les propositions de tests doivent être régulières et systématiques. Elles permettent de renforcer les messages de prévention et d'aborder la question de la sexualité et des prises de risque, tout en sachant que les stratégies de prévention ne peuvent être que globales et associer l'ensemble des acteurs

S'agissant des personnes originaires d'Afrique subsaharienne, plusieurs actions exemplaires peuvent être soulignées :

- celle de propositions de bilan de santé intégrant le test de dépistage du VIH qui a le mérite de ne pas stigmatiser cette population, à l'image de ce qui est fait dans les centres d'accueil des demandeurs d'asile, au COMEDE. Cela pourrait être proposé aussi dans les permanences d'accès aux soins des hôpitaux où consultent de nombreuses personnes originaires d'Afrique subsaharienne ;

- celle de dépistage hors les murs menés par certains CDAG, qui a souligné l'intérêt de cette démarche [6] ;

- d'autres mériteraient d'être explorées comme celles de proposer un dépistage au conjoint des femmes enceintes.

Une circulaire DGS/DHOS du 23 octobre 2007 relative à la prise en charge des patients migrants/étrangers en situation de vulnérabilité présente une synthèse des principaux dispositifs facilitant l'accès à la prévention, au dépistage et aux soins du VIH/Sida pour les publics migrants/étrangers en situation de vulnérabilité. Quelques informations pratiques y sont délivrées, destinées aux services de maladies infectieuses ainsi qu'à tout service hospitalier accueillant une population migrante/étrangère qui doit être sensibilisée, à chaque occasion, aux questions de prévention, de dépistage et d'accès aux soins précoces pour le VIH/Sida. Le recours à un interprète professionnel ne doit pas être négligé, en rappelant que les interprètes sont formés et soumis à un strict respect de la confidentialité et du secret professionnel.

Pour les personnes en situation de précarité, les propositions de bilan de santé intégrant le test de dépistage du VIH doivent être très largement développées dans les PASS et les lieux de soins des associations humanitaires ou caritatives. Des campagnes de dépistage hors les murs peuvent ici aussi être envisagées

Enfin, s'agissant de la population carcérale, la seule proposition de dépistage à l'entrée en détention est utile, mais reste très insuffisante. Les actions de CDAG en détention ont amélioré l'offre de dépistage mais ont leurs limites, tant la stigmatisation et la discrimination que subissent les personnes séropositives sont grandes. Il est nécessaire de développer de nouveaux programmes expérimentaux qu'il reste à déterminer : intégrer les offres de dépistage (VIH, hépatites, IST...) dans des bilans de santé, renouveler l'offre de dépistage tout au long du séjour en détention. Il est important de s'assurer du consentement explicite de la personne détenue avant d'effectuer un ou des tests de dépistage.

2. Banaliser les pratiques de dépistage.

La pratique de *counseling* ou de conseils pré- et post-test apparaît pour beaucoup comme un possible frein aux propositions de tests, notamment en médecine générale. Aborder la vie sexuelle avec un patient est difficile ; c'est souvent vécu comme intrusif et les médecins traitants n'ont pas toujours le temps. Une certaine forme de banalisation du test, sous réserve de l'acceptation explicite du test par le patient, inciterait probablement les médecins traitants ou les médecins des urgences à proposer le test de manière plus fréquente. Les tenants du *counseling* y voient une forme d'abandon des messages de prévention primaire proposée à ceux qui bénéficient du test. Pourtant, des travaux ont souligné les limites de ces messages sur les attitudes de prévention chez les personnes

séronégatives [9]. Dans la pratique, la plupart des prescripteurs n'ont pas la formation et donc pas la compétence pour réaliser ce *counseling*. Une proposition d'orientation systématique vers des structures qui ont cette formation et cette compétence, y compris des structures associatives, devrait être promue.

Toutefois la banalisation du test ne signifie pas pour autant l'abandon des stratégies de *counseling* qui apparaissent utiles dans les lieux de dépistage spécialisés (CDAG, CIDDIST). Ces centres font souvent face à des personnes ayant des pratiques sexuelles à risque, chez qui le renforcement des messages de prévention apparaît important. De même, le *counseling* reste nécessaire lorsqu'il existe une démarche volontaire pour se faire tester et, bien entendu, lorsque le résultat est positif.

Dans la pratique, la plupart des prescripteurs n'ont pas la formation et donc, pas la compétence pour réaliser ce *counseling*. Une proposition d'orientation systématique vers des structures qui ont cette formation et cette compétence, y compris des structures associatives, devrait être promue.

3. Recourir dans certaines situations aux tests rapides.

Ces tests présentent des avantages importants en termes de rendu de résultats, d'acceptabilité et de confidentialité lorsqu'ils sont réalisés en face à face avec le patient dans un lieu non spécialisé. Ils présentent cependant une limite de sensibilité pendant la période de séroconversion (c'est-à-dire pendant les premières semaines de l'infection) ; cette limite doit être connue des acteurs de santé qui seront amenés à utiliser les tests rapides. En cas de résultat négatif, il faudra informer le patient que ce test n'est fiable que s'il n'a pas eu de prises de risque sexuel dans les trois mois qui ont précédé la date du prélèvement.

L'utilisation des tests rapides en CDAG ou dans les CIDDIST permettrait de réduire le nombre de résultats non rendus et probablement d'augmenter la clientèle par une prestation nouvelle et plus réactive. Dans la récente étude d'un CDAG parisien dans et hors les murs, 8 p. 100 ne venaient pas chercher leurs résultats en CDAG et 34 p. 100 lorsque le dépistage avait lieu hors les murs [6].

Les tests rapides pourraient aussi permettre d'envisager de nouvelles stratégies comme le dépistage au cabinet du médecin dans des zones ne disposant pas de laboratoire de biologie à proximité (comme en Guyane, par exemple) ou le dépistage par des structures associatives accueillant les populations les plus exposées au VIH. Il est souhaitable que ces stratégies soient débattues dans les commissions ad hoc des COREVIH.

4. Faire évoluer les dispositifs spécifiques de CDAG et de CIDDIST.

À leur création, les CDAG ont été mis en place dans des établissements de santé ou dans des dispensaires antivénériens (DAV) dans tous les départements français, sous la tutelle des collectivités territoriales, pour accueillir, informer, tester et orienter les consultants. Il s'agissait aussi de répondre à une demande de dépistage anonyme et gratuit qui s'effectuait par le biais du don du sang, détournant ainsi la vocation des centres de transfusion sanguine et augmentant considérablement le risque résiduel de transmission du VIH par la transfusion.

Depuis 2000, la recrudescence de certaines IST (syphilis, lymphogranulomatose vénérienne, gonococcies...), en particulier dans des populations touchées par le VIH, et le constat de leur prise en charge hétérogène sur l'ensemble du territoire ont amené à réorganiser la politique de lutte contre les IST. Ainsi la loi relative aux libertés et responsabilités locales du 13 août 2004 a-t-elle redonné à l'État la compétence de lutte contre les IST afin de définir une politique cohérente avec la thématique VIH-Sida et d'assurer une mise en œuvre locale homogène de priorités définies au niveau national. Cette modification législative a abouti à la création des CIDDIST qui sont soit gérés par les collectivités territoriales par convention avec l'État, soit implantés dans des services hospitaliers ou centres de santé habilités par les DDASS.

Un état des lieux réalisé en 2007 sur l'ensemble du territoire (métropole et DOM) a permis de recenser 382 sites se répartissant en 108 CDAG, 30 CIDDIST et 244 ayant une

activité CDAG et CIDDIST. Cent quatre-vingt-quatre de ces consultations ont une implantation extrahospitalière. Douze départements n'ont pas encore de CIDDIST. La liste des consultations de dépistage est disponible sur le site de SIDA INFO SERVICE.

Bien que les consultations dans ces lieux représentent une faible partie de l'activité de dépistage en France (8 p. 100 des tests réalisés en 2006), la proportion de tests positifs (3,9 p. 1000) y est deux fois plus élevée que dans les autres lieux de dépistage et la part des sérologies positives en CDAG représente 11 p. 100 de la totalité des sérologies positives en France (InVS).

L'anonymat proposé systématiquement démarque les CDAG des autres lieux dans lesquels on peut se voir proposer un dépistage du VIH (médecine générale, gynécologues, services hospitaliers, laboratoires d'analyse et de biologie médicale...). Ce principe, bien que recherché par certaines personnes, n'apparaît pas toujours favorable à la continuité des soins. Rendre possible la levée de l'anonymat lors de la consultation médicale permettrait d'orienter rapidement vers une structure de soin en cas de sérologie VIH positive. Par exemple, un rendez-vous serait pris auprès de la structure de soin qui confirmerait ensuite, le cas échéant, que le patient s'y est rendu. Éventuellement, le patient pourrait être accompagné à sa première visite, s'il le souhaite. La levée d'anonymat donnerait aussi aux CDAG la possibilité de participer à la prise en charge des accidents d'exposition, de fournir un traitement post-exposition (TPE) et d'initier un suivi si la situation s'y prête. Toutefois, comme le précise la circulaire DGS/DH/DSS n° 98-423 du 9 juillet 1998 relative aux missions et aux objectifs des CDAG, « l'anonymat ne doit pas être conçu comme une contrainte mais comme une protection de la personne. L'anonymat doit pouvoir, avec l'accord de la personne ou à sa demande, évoluer vers un travail personnalisé protégé par le secret médical ».

Dans cette même circulaire, il est précisé qu'une des missions des CDAG est de faciliter l'accès au dépistage pour les personnes précarisées et les personnes vulnérables au risque, notamment « par des actions hors les murs ou tout autre moyen de donner du sens à la démarche de dépistage ou de la faciliter ». C'est ainsi que les CDAG doivent orienter principalement leur action vers les populations à forte prévalence, y compris dans les régions à plus faible prévalence, ainsi que vers les populations qui ont des difficultés d'accès aux soins.

L'État ayant maintenant la responsabilité des CDAG, financés par l'assurance maladie, et des CIDDIST, qu'il finance directement, il semble opportun de faire évoluer ce dispositif vers une organisation intégrée en une seule structure, ayant un seul mode de financement, un seul bilan d'activité et une mission large de prévention et de dépistage du VIH, des hépatites et des IST. Dans certaines circonstances, ces structures devraient pouvoir assurer une prise en charge ambulatoire, comme c'est déjà le cas pour les IST.

Pour atteindre ces nouveaux objectifs, ces structures auront besoin d'une allocation de moyens financiers à la hauteur de leurs besoins, et non pas en fonction d'enveloppes limitées et concurrentielles telles que les MIG.

Tests de dépistage et de diagnostic biologique

Selon l'arrêté du 4 février 1994, le dépistage des anticorps anti-VIH doit être réalisé sur chaque sérum, par deux techniques différentes dont au moins un test ELISA (arrêté du 4 février 1994, modifiant l'arrêté du 3 avril 1985, fixant la Nomenclature des actes de biologie médicale ; www.legifrance.gouv.fr) Des tests rapides peuvent être utilisés mais toujours en association avec un test ELISA. Le test ELISA peut ne détecter que les anticorps anti-VIH-1/VIH-2 ; des test récents sont dits combinés car ils permettent de détecter aussi l'antigène p24. Le test de confirmation, Immunoblot ou Western-blot, sera réalisé sur le premier ou deuxième échantillon prélevé pour écarter toute erreur d'identification. En fonction des résultats ou de la suspicion de syndrome de primo-infection, des analyses supplémentaires peuvent être réalisées telles que la quantification de l'ARN VIH plasmatique. La plupart des autres pays n'utilisent qu'un seul test de dépistage. En 2000, un groupe d'experts de l'ANAES a recommandé que la stratégie utilisée en France soit réévaluée (ANAES, « Stratégies du

diagnostic biologique de l'infection due au VIH chez le sujet de plus de 18 mois, à l'exclusion du dépistage sur les dons de sang et les donneurs d'organes ou de tissus », www.anaes.fr/anaes/Publications.nsf), recommandation réitérée par le CNS en 2006, qui, de plus, proposa l'élargissement des conditions d'utilisation des tests rapides après évaluation et validation par les autorités compétentes. Les performances de l'utilisation d'un ou de deux tests de dépistage VIH ont été évaluées sur 37 530 sérums, incluant 35 sérums de séroconversions, dans trois laboratoires de Virologie [2]. Trois tests ELISA combinés (détection des anticorps anti-VIH et de l'antigène p24) et trois tests ELISA anticorps anti-VIH ont respectivement été utilisés dans cette étude. La sensibilité des tests Ac-Ag a été de 100 p. 100, celle des tests Ac était comprise entre 98,92 et 99,53 p. 100. De plus, la spécificité est significativement meilleure quand un seul test Ac-Ag est utilisé comparativement à la stratégie comportant deux tests ELISA utilisés en parallèle. Ces résultats montrent que l'utilisation d'un seul test combiné Ag-Ac est une stratégie sensible, spécifique et moins coûteuse que la stratégie actuellement utilisée en France. Parmi les 26 échantillons de séroconversions qui furent testés par un test rapide, agréé à l'AP-HP, 18 furent positifs et 8 négatifs.

Selon la version révisée des STC (spécifications techniques communes) de l'IVD Group (Groupe de diagnostic in vitro au sein de l'Union européenne) récemment adoptée et en instance de publication, les trois critères déterminants pour considérer un test rapide sont : a) la possibilité d'être réalisé auprès du patient (donc pas forcément en laboratoires d'analyses médicales) ; b) la possibilité de les utiliser en tests unitaires ; c) le fait qu'il n'y ait pas d'automatisation. Les tests rapides peuvent être réalisés sur différents fluides biologiques dont le plasma, le sérum, le sang total (en cas de recueil par microponction au bout du doigt) et la salive. Il faut souligner que, si la qualité technique (sensibilité, spécificité) des tests rapides est comparable à celle des tests ELISA détectant les anticorps anti-VIH, ils sont moins sensibles que les ELISA combinés en cas de prélèvement effectué durant la phase de séroconversion. C'est la raison pour laquelle ils sont déconseillés ou proscrits dans les cas de prise de risque datant de moins de 3 mois. L'Affsaps recense onze tests rapides ayant reçu le marquage CE, dont sept sont distribués en France, où ils sont utilisés par des laboratoires d'analyses médicales publics et privés comme l'un des deux tests prévus par la réglementation. Les tests rapides ne doivent pas être confondus avec les autotests (*home tests*), dont aucun à ce jour n'a reçu d'AMM aux États-Unis ou de marquage CE en Europe. Leur usage a été récusé par un avis conjoint du Comité national d'éthique et du Conseil national du Sida. Des produits qualifiés d'autotests (qui sont uniquement des tests rapides) sont toutefois disponibles sur internet. L'absence d'évaluation de la qualité de ces réactifs impose de ne pas en recommander l'usage aux patients et de les inciter à s'orienter vers les structures de dépistage.

La HAS devrait rendre un avis, à l'automne 2008, sur la pertinence de l'utilisation de deux tests de dépistage du VIH et celle d'utiliser les tests rapides dans les différentes stratégies de dépistage.

NOUVELLES MÉTHODES DE PRÉVENTION

La prévention a été essentiellement fondée jusqu'à présent sur l'incitation aux modifications de comportement. Les interventions proposées ont été centrées sur des messages tels que l'utilisation de préservatifs, l'abstinence, le report du premier rapport, la diminution du nombre de partenaires et, chez les utilisateurs de drogue par voie intraveineuse, l'usage de seringues stériles ou des stratégies de substitution.

Cependant, les interventions fondées sur ces programmes de modification des comportements, y compris la promotion de l'abstinence, n'ont pas montré de modification substantielle des comportements à risque à moyen terme, ni surtout de bénéfice sur la progression de l'épidémie.

D'autres méthodes sont donc actuellement explorées.

Circoncision masculine

Trois études récentes, contrôlées et randomisées, ont révélé une réduction du risque de transmission de la femme à l'homme de 50 à 60 p. 100 chez les hommes adultes circoncis [10-12].

Ces résultats ont conduit l'Organisation mondiale de la santé à promouvoir la circoncision masculine dans les pays à forte prévalence. Cependant, ces études réalisées dans un environnement très spécifique, sur des durées relativement courtes, sans impact direct sur les femmes, et dont l'application en situation réelle pose de nombreux problèmes techniques, culturels et éthiques, font courir le risque d'une modification des pratiques sexuelles annulant son bénéfice potentiel [13]. En aucun cas, cette pratique n'a démontré le moindre bénéfice dans la prévention des relations sexuelles entre hommes. Elle ne se substitue donc pas aux autres méthodes préconisées et ne concerne en aucun cas les pays industrialisés.

Traitement des infections sexuellement transmissibles

Il est démontré que la présence d'infections sexuellement transmissibles augmente significativement le risque de transmission du VIH [14], ce qui impose de les dépister et de les traiter. Cependant, les études cliniques n'ont, à ce jour, pas démontré l'intérêt du traitement de ces infections pour prévenir l'infection par le VIH [15-18]. Un essai récent proposant une prévention secondaire des infections herpétiques n'a pas démontré de bénéfice sur la prévention de la contamination par le VIH [19].

Vaccin anti-VIH

La mise à disposition d'un vaccin permettant d'éviter la contamination par le VIH serait une condition indispensable afin de réduire largement l'extension de l'épidémie. Cependant, les tentatives pour développer un vaccin préventif sont actuellement dans l'impasse. À ce jour, les essais cliniques de phase III se sont révélés être des échecs [20, 21]. On a même pu observer une tendance à une augmentation du risque de contamination VIH chez les personnes ayant reçu le vaccin, particulièrement dans un essai de vaccin contenant un vecteur adéno-viral. Le délai avec lequel un vaccin pourrait être disponible reste impossible à préciser.

Microbicides

L'utilisation des microbicides de différente nature (nonoxynol, sulfate de cellulose...) a été proposée pour éviter la transmission du VIH. L'ensemble des essais réalisés avec différents produits ont échoué, sans doute à cause de l'effet irritant de ces microbicides. Au contraire, il a été constaté une augmentation du risque d'infection liée à l'usage des microbicides [23-25]. Des études sont en cours sur des microbicides contenant des produits anti-rétroviraux. Leurs difficultés de réalisation et leur coût restent un obstacle.

Traitement de pré-exposition

Le bénéfice d'un traitement pré-exposition au SIV a été évoqué par la démonstration de la protection de singes Rhésus macaques lors d'injections sous-cutanées quotidiennes de ténofovir associé à l'emtricitabine [26]. Des essais cliniques réalisés chez des personnes indemnes d'infection par le VIH sont en cours et ont déjà démontré une tolérance satisfaisante [27]. Mais l'efficacité n'est à ce jour pas établie. Ces essais de traitement pré-exposition, qui concernent des populations ayant des pratiques à risque élevé, se révèlent difficiles à accomplir en raison de problèmes scientifiques, logistiques et politiques [28]. À ce jour, cette pratique ne peut être recommandée, tant au niveau individuel que vis-à-vis de populations exposées aux risques.

Utilisation du traitement antirétroviral et prévention de la transmission

Il n'existe aujourd'hui aucun doute sur le fait que le traitement antirétroviral a un effet bénéfique sur le risque de transmission du VIH. L'exemple le plus spectaculaire est celui de la prévention de la transmission entre la mère et l'enfant qui est supérieure à 99 p. 100 lorsque celle-ci bénéficie d'un traitement antirétroviral efficace.

Plusieurs types d'arguments épidémiologiques concourent à établir qu'il existe une réduction du risque de transmission des patients traités. La corrélation entre le niveau de charge virale et le risque de transmission est certainement établie [29].

D'autres études rétrospectives observationnelles confortent cette notion. Une étude rétrospective, réalisée sur 393 couples séro-différents hétérosexuels, comprenant trois périodes entre 1991 et 2002 met en évidence une réduction de 80 p. 100 du risque de transmission après l'introduction des combinaisons thérapeutiques actuelles [30]. Dans une étude observationnelle récente, sur 1 034 couples séro-différents dont 248 partenaires infectés recevant un traitement antirétroviral, 42 partenaires ont été contaminés dont seulement deux de ceux dont le partenaire infecté par le VIH recevait un traitement antirétroviral. Le risque d'être contaminé, lorsque le partenaire infecté par le VIH recevait un traitement antirétroviral, était de 0,19, et cette réduction persistait indépendamment de l'usage de préservatif [31]. Une étude similaire, réalisée chez des patients ougandais débutant un traitement antirétroviral, a montré une réduction de 98 p. 100 du risque de transmission avec une diminution de 45,7 à 1 transmission pour 1 000 personnes par an chez 454 des 926 participants ayant 2 ans de suivi [32]. Des études de cohortes ont également été réalisées, évaluant les bénéfices des traitements antirétroviraux. Une réduction de 60 p. 100 du nombre de cas de contamination par le VIH a été attribuée au traitement antirétroviral dans une cohorte homosexuelle masculine à San Francisco [33], et une réduction de 53 p. 100 des cas a également été mise en évidence à Taïwan à la suite de la mise à disposition de traitements gratuits à partir de 1997 [34]. Plus récemment, une étude au Canada a rapporté une réduction de 50 p. 100 des contaminations attendues [35].

Cependant, l'interprétation de ces données reste difficile car l'ensemble des éléments qui peuvent influencer sur l'évolution de l'épidémie ne sont pas toujours pris en compte. L'intérêt individuel de la stratégie de réduction des risques par le traitement antirétroviral ne pourra être évalué que dans un essai randomisé en cours de recrutement. Son objectif est d'évaluer l'efficacité de deux stratégies de traitement dans la prévention de la transmission sexuelle du VIH chez 1 750 couples séro-différents (essai HPTN 052, www.hptn.org). Cet essai concerne des personnes infectées par le VIH ayant plus de 350 CD4/mm³, qui sont randomisées pour recevoir un traitement immédiat, ou seulement lorsque le taux de CD4 est au-dessous de 350/mm³, ou lorsque des symptômes se développent. Les résultats de cette étude ne seront cependant connus qu'à la fin de 2012.

Le bénéfice collectif que l'on peut escompter de la mise au traitement des personnes atteintes par le VIH a fait l'objet de nombreuses modélisations [36]. Dans certains de ces modèles, la mise au traitement antirétroviral pourrait même conduire à l'extinction de l'épidémie à partir des années 2050 [37]. Bien entendu, ces modèles dépendent de nombreux facteurs, dont, notamment, l'aptitude des systèmes de santé à dépister les personnes contaminées, le pourcentage de personnes traitées par rapport à celles qui sont contaminées, le moment où ce traitement est débuté, l'efficacité des traitements et l'intensité du relâchement des conduites de prévention. Ces modèles offrent des prédictions dans un éventail de possibilités larges, compte tenu des hypothèses qu'ils sous-tendent. Ils laissent cependant entendre que le traitement antirétroviral pourrait être le meilleur outil de contrôle de l'épidémie que nous ayons aujourd'hui à notre disposition. Ils méritent aussi d'être utilisés en tant qu'outils de recherche de santé publique ou pour faciliter l'interprétation des résultats de ces recherches.

L'ensemble des données disponibles à ce jour suggère un impact favorable de la mise au traitement antirétroviral sur l'extension de l'épidémie. Une réflexion sur la manière d'utiliser au mieux le traitement, comme un outil parmi d'autres des politiques de prévention, est donc

justifiée. Cela nécessiterait de mieux en mesurer l'impact sur les modifications des autres comportements préventifs ainsi que son coût/efficacité, en prenant en compte la tolérance.

Au total, les données permettant d'extrapoler la réduction du risque d'un niveau collectif à des situations individuelles restent trop préliminaires pour permettre des recommandations. Il apparaît donc prématuré à ce jour d'établir des recommandations individuelles, qui doivent continuer à promouvoir les méthodes de prévention éprouvées, notamment l'usage du préservatif (*voir aussi* Chapitre 6).

Encadré : prévention en milieu carcéral

La réforme des soins en milieu carcéral de 1994 a inscrit la prévention comme l'une des missions de base des équipes des UCSA. Les recommandations du rapport d'experts de 2002 et 2006 insistaient déjà sur l'importance de cette activité dans la population carcérale, particulièrement vulnérable. Des efforts constants sont à déployer pour :

- mettre en place ou maintenir des actions d'information et d'éducation sur les risques infectieux et rendre les préservatifs accessibles ;
- assurer le bon fonctionnement des stratégies de substitution des dépendances aux opiacées au sein des établissements pénitentiaires ;
- adapter les outils de prévention au milieu carcéral à l'aide de supports écrits en plusieurs langues et de supports non écrits. Lors des soins et des consultations, la traduction simultanée par des services spécialisés (par exemple, INTER SERVICE MIGRANTS⁽¹⁾) est préférable à l'utilisation de surveillants et/ou de codétenus ;
- favoriser et évaluer des expériences de participation des personnes détenues aux actions de prévention, notamment en développant la formation de personnes relais et en favorisant l'approche par les pairs ;
- prévoir des relais de la prise en charge médicale afin d'éviter toute rupture de soins.

L'usage de drogue et le partage de seringue sont des pratiques reconnues en détention, mais sont minorées par les autorités compétentes qui refusent de mettre à disposition des seringues stériles et des pailles⁽²⁾. Il importe de développer des projets pilotes, comme dans d'autres pays européens, sur la mise en place de programme de réduction des risques liés aux injections en détention

Points forts

- Il y aurait en France près de 36 000 personnes infectées qui ne connaîtraient pas leur infection par le VIH ou qui ne se font pas suivre.
- Le nombre de nouveaux diagnostics est estimé à 6 300 en 2006.
- En France en 2006, malgré une activité de dépistage importante, il existe un retard à l'accès à une prise en charge à l'hôpital : 33,3 p. 100 des patients n'y accèdent qu'à un stade avancé (Sida ou CD4 < 200/mm³).
- La mise sur le marché de tests rapides permettra d'offrir des délais de rendu de résultats très courts, dans certaines circonstances de renforcer la confidentialité

(1) <http://www.ismcorum.org>.

(2) 60 p. 100 des usagers de drogue ont effectué un séjour en détention. Parmi eux, 12 p. 100 déclarent s'être injectés en détention et 30 p. 100 ont partagé leur seringue (« Estimation de la séro-prévalence du VIH et du VHC et profil des usagers de drogue en France », étude InVS-ANRS Coquelicot, 2004).

et d'intégrer le dépistage dans des actions de proximité en direction de populations spécifiques.

- Les COREVIH peuvent contribuer à l'évaluation et à l'impulsion, au niveau local, des stratégies de dépistage.

Le groupe d'experts recommande :

- aux pouvoirs publics, de définir de nouvelles stratégies de dépistage différenciées en fonction des zones de prévalence et en direction des populations les plus exposées (homosexuels, population originaire d'Afrique subsaharienne, population carcérale...);
- de recourir, dans certaines situations, aux tests rapides, notamment dans les CDAG et les CIDDIST;
- de faire évoluer les CDAG / CIDDIST : a) vers une organisation intégrée en une seule structure, ayant un seul mode de financement, un seul bilan d'activité; b) avec une mission large de prévention et de dépistage du VIH, des hépatites et des IST, et de traitement post-exposition comme c'est déjà le cas pour les IST; c) en organisant des actions de dépistage dites hors les murs.

BIBLIOGRAPHIE

Dépistage

1. CONSEIL NATIONAL DU SIDA (CNS). Rapport sur l'évolution du dispositif de dépistage de l'infection par le VIH en France. Novembre 2006.
2. COSTAGLIOLA D, DAMOND F, PALMER P et al. Relative performances of 1 compared to 2 Elisa on the first serum sample to diagnose HIV-1 infection, abstract 909. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2008, Boston, MA.
3. DELPIERRE C, DRAY-SPIRA R, CUZIN L et al. The VESPA Study Group. Correlates of late HIV diagnosis : implications for testing policy. *Int J STD AIDS*, 2007, 18 :312-317.
4. INVS. L'infection à VIH/Sida en France et en Europe. *BEH*, 2007, 46-47.
5. LANOY E, MARY-KRAUSE M, TATTEVIN P et al. ANRS CO04 French Hospital Database on HIV Clinical Epidemiological Group. Frequency, determinants and consequences of delayed access to care for HIV infection in France. *Antivir Ther*, 2007, 12 : 89-96.
6. PLARD C, SHELLY M, MILLOT J et al. Dépistages anonymes et gratuits : comparaison de la population rencontrée au centre et en dehors des locaux Santé publique, 2007, 5.
7. ROUSSEAU-GIRAL AC. SCHMIEDER E. La prévention sanitaire des maladies sexuellement transmissibles, du Sida et de la tuberculose. Rapport IGAS, janvier 2003, n° 2002, 153.
8. Walensky RP, Weinstein MC, Kimmel AD et al. Routine human immunodeficiency virus testing : an economic evaluation of current guidelines. *Am J Med*, 2005, 118 : 292-300.
9. WEINHARDT LS, CAREY MP, JOHNSON BT et al. Effects of HIV counseling and testing on sexual risk-behavior : a meta-analytic review of published research, 1985-1997. *Am J Public Health*, 1999, 89 : 1397-1405.

Nouvelles méthodes de prévention

10. AUVER B, TALJAARD D, LAGARDE E et al. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction on HIV infection risk : the ANRS Trial. *PloS Med*, 2005, 2 : e298.
11. BAILEY RC, MOSES S, PARKER C et al. Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya : a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, 369 : 643-656.
12. GRAY RH, KIGOZI G, SERWADDA D et al. Male circumcision for HIV prevention in young men in Rakai, Uganda : a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, 369 : 657-666.

13. CONSEIL NATIONAL DU SIDA. La circoncision : une modalité discutable de réduction des risques de transmission du VIH. Avis adopté lors de la séance plénière du 24 mai 2007.
14. GALVIN SR, COHEN MS. Sexual transmission of HIV. *Nat Rev Microbiol*, 2004, 2 : 33-42.
15. GROSSKURTH H, MOSHA F, TODD J et al. Impact of improved treatment of sexually transmitted diseases on HIV infection in rural Tanzania : randomised controlled trial. *Lancet*, 1995, 346 : 530-536.
16. KAMALI A, QUIGLEY M, NAKIYINGI J et al. Syndromic management of sexually-transmitted infections and behaviour change interventions on transmission of HIV-1 in rural Uganda : a community randomised trial. *Lancet*, 2003, 361 : 645-652.
17. WAWER MJ, SEWANKAMBO NK, SERWADDA D et al. Control of sexually transmitted diseases for AIDS prevention in Uganda : a randomised community trial. Rakai Project Study Group. *Lancet*, 1999, 353 : 525-535.
18. KORENROMP EL, WHITE RG, ORROTH KK et al. Determinants of the impact of sexually transmitted infection treatment on prevention of HIV infection : a synthesis of evidence from the Mwanza, Rakai, and Masaka intervention trials. *J Infect Dis*, 2005, 191 (Suppl. 1) : S168-S178.
19. CELUM C. HSV-2 suppressive therapy for prevention of HIV acquisition : results of HPTN 039 [abstract]. Fifteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, 2008, 15 : 32LB.
20. FLYNN NM, FORTHAL DN, HARRO CD et al. Placebo-controlled phase 3 trial of a recombinant glycoprotein 120 vaccine to prevent HIV-1 infection. *J Infect Dis*, 2005, 191 : 654-665.
21. COHEN J. Did Merck's failed HIV vaccine cause harm ? *Science*, 2007, 318 : 1048-1049.
22. RODDY RE, ZEKENG L, RYAN KA et al. A controlled trial of nonoxynol 9 film to reduce male-to-female transmission of sexually transmitted diseases. *N Engl J Med*, 1998, 339 : 504-510.
23. VAN DAMME L, RAMJEE G, ALARY M et al. Effectiveness of COL-1492, a nonoxynol-9 vaginal gel, on HIV-1 transmission in female sex workers : a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002, 360 : 971-977.
24. RAMJEE G, GOVINDEN R, MORAR NS et al. A South Africa's experience of the closure of the cellulose sulphate microbicide trial. *PLoS Med*, 2007, 4 : e235.
25. FELDBLUM PJ, ADEIGA A, BAKARE R et al. SAVVY vaginal gel (C31G) for prevention of HIV infection : a randomized controlled trial in Nigeria. *PLoS One*, 2008, 3 : e474.
26. GARCÍA-LERMA JG, OTTEN RA, QARI SH et al. Prevention of rectal SHIV transmission in macaques by daily or intermittent prophylaxis with emtricitabine and tenofovir. *PLoS Med*, 2008, 5 : e28.
27. PETERSON L, TAYLOR D, RODDY R et al. Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of HIV infection in women : a phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *PLoS Clin Trials*, 2007, 2 : e27.
28. SINGH JA, MILLS EJ. The abandoned trials of pre-exposure prophylaxis for HIV : what went wrong ? *PLoS Med*, 2005, 2 : e234.
29. QUINN TC, WAWER MJ, SEWANKAMBO N et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med*, 2000, 342 : 921-929.
30. CASTILLA J, DEL ROMERO J, HERNANDO V et al. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J AIDS*, 2005, 40 : 96-101.
31. KAYITENKORE K. The impact of ART on HIV transmission among HIV serodiscordant couples. XVI International AIDS Conference, Toronto, Canada, 2006.
32. BUNNELL R, EKWARU JP, SOLBERG P et al. Changes in sexual behavior and risk of HIV transmission after antiretroviral therapy and prevention interventions in rural Uganda. *AIDS*, 2006, 20 : 85-92.
33. PORCO TC, MARTIN JN, PAGE-SHAFER KA et al. Decline in HIV infectivity following the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2004, 18 : 81-88.
34. FANG CT, HSU HM, TWU SJ et al. Decreased HIV transmission after a policy of providing free access to highly active antiretroviral therapy in Taiwan. *J Infect Dis*, 2004, 190 : 879-885.
35. MONTANER JS, HOGG R, WOOD E et al. The case for expanding access to highly active antiretroviral therapy to curb the growth of the HIV epidemic. *Lancet*, 2006, 368 : 531-536.
36. LIMA VD, JOHNSTON K, HOGG RS et al. Expanded access to highly active antiretroviral therapy : a potentially powerful strategy to curb the growth of the HIV epidemic. *J Infect Dis*, 2008, 198 : 59-67.
37. GARNETT GP, BARTLEY L, ANDERSON RM. Antiretroviral therapy to treat and prevent HIV/AIDS in resource-poor settings. *Nat Med*, 2002, 8 : 651-654.

5

Traitement antirétroviral

Depuis les précédentes recommandations du groupe d'experts sur la prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH en 2006, des études de cohortes ont apporté des informations nouvelles sur le moment optimal pour débiter un traitement antirétroviral ; de nouveaux médicaments et de nouvelles associations fixes de deux INTI ont été commercialisés, de nouveaux schémas thérapeutiques à la fois plus simples et mieux tolérés ont été validés. Les recommandations actuelles tiennent compte de ces éléments nouveaux et ont pour objectif de répondre aux questions suivantes :

- quels sont les objectifs du traitement antirétroviral ?
- quand débiter un premier traitement antirétroviral ?
- quelles associations d'antirétroviraux devraient être utilisées préférentiellement en première intention ?
- quelles associations d'antirétroviraux ne doivent pas être prescrites en première intention ?
- pourquoi et comment modifier un premier traitement antirétroviral ?
- comment prévenir et gérer un échec thérapeutique sous antirétroviraux ?

Les situations particulières (VIH-2, grossesse, primo-infection...) sont abordées dans les chapitres correspondants.

OBJECTIFS GÉNÉRAUX DU TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL

L'objectif principal du traitement antirétroviral est d'empêcher la progression vers le Sida en restaurant un nombre de lymphocytes CD4 supérieurs à 500/mm³. Pour atteindre cet objectif, le traitement antirétroviral doit rendre la charge virale plasmatique indétectable (< 50 copies/ml), ce qui permet la meilleure restauration immunitaire et limite au maximum le risque de sélection de virus résistants.

Si l'efficacité immunovirologique du traitement antirétroviral est essentielle, d'autres objectifs doivent être recherchés simultanément :

- la meilleure tolérance possible, à court, moyen et long terme ;
- l'amélioration ou la préservation de la qualité de vie ;
- la réduction de la transmission mère-enfant du VIH.

De plus, la réduction du risque de transmission du VIH par un traitement antirétroviral efficace pourrait constituer, en elle-même, une justification supplémentaire en faveur de l'introduction du traitement antirétroviral [1].

Les facteurs prédictifs d'une réponse virologique durable, après l'instauration d'un premier traitement antirétroviral, sont le niveau de charge virale et de lymphocytes CD4 à l'initiation du traitement, l'observance du traitement et la vitesse de réduction de la charge virale après l'instauration du traitement [2-4].

QUAND DÉBUTER UN TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL ?

On sait, d'une part, que l'éradication du VIH n'est pas possible avec les moyens thérapeutiques actuellement disponibles et, d'autre part, que les interruptions de traitement antirétroviral sont délétères (*voir plus loin*). L'introduction d'un traitement antirétroviral implique donc sa poursuite pour une longue durée, non définie. Pour répondre à la question du moment le plus approprié pour débiter un traitement antirétroviral, il convient, par conséquent, de mettre en balance les bénéfices (diminution de la morbi-mortalité liée au VIH) et les inconvénients d'une exposition prolongée aux antirétroviraux, essentiellement les effets indésirables à long terme.

Si un rapport bénéfices/risques très favorable est démontré pour les patients avancés dans la maladie (Sida et lymphocytes CD4 < 350/mm³), plusieurs arguments nouveaux, issus d'études de cohorte et d'essais thérapeutiques, plaident en faveur d'une introduction plus rapide d'un premier traitement chez les patients symptomatiques, et plus précoce chez les patients asymptomatiques ayant des lymphocytes CD4 supérieurs à 350/mm³ (*voir Encadré*).

- Chez les *patients symptomatiques* (infection opportuniste majeure, autre affection de la catégorie C de la classification CDC 1993 ou symptômes marqués ou récidivants de la catégorie B, incluant une néphropathie liée au VIH) et chez les *sujets asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 inférieurs à 350/mm³* : plusieurs essais thérapeutiques ont démontré le bénéfice de l'introduction d'un traitement antirétroviral, tant en termes de survie que de réduction de la progression de la maladie chez les malades ayant un nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm³ [5, 6]. Même si ces patients ont un pronostic moins bon que ceux débutant un traitement avec un nombre de lymphocytes supérieur à 200/mm³ [7, 8], la signification pronostique du nombre initial de lymphocytes CD4 s'efface devant celle du nombre de lymphocytes CD4 et de la charge virale plasmatique observés 6 mois après le début du traitement [9]. Cela souligne l'obligation d'efficacité immédiate du premier traitement chez ces patients, afin d'obtenir la meilleure restauration immunitaire possible dans les meilleurs délais. Cette exigence a d'ailleurs motivé un avis du Conseil national du Sida (CNS)⁽¹⁾ qui recommande que les patients naïfs ayant des lymphocytes CD4 inférieurs à 200/mm³ ne participent pas aux essais cliniques de nouvelles classes de traitement avant que leur sécurité, leur efficacité et leur dose optimale n'aient été établies.

Par ailleurs, lorsque l'infection par le VIH est révélée par une infection opportuniste majeure autre que la tuberculose, particulièrement une pneumocystose ou une infection bactérienne, l'introduction du traitement antirétroviral doit être réalisée dans les 2 semaines après le début du traitement de l'infection opportuniste, ce qui permet de réduire de moitié le risque de décès ou de progression de l'infection par le VIH (ACTG A5164 Zolopa, CROI, 2008). En revanche, le risque de survenue d'un syndrome de reconstitution immunitaire est possiblement plus important en cas d'introduction du traitement antirétroviral précocement après celle d'un traitement antituberculeux [10]. Des essais en cours explorent la question de la date optimale de l'introduction des antirétroviraux dans cette situation.

Il existe également un faisceau d'arguments en faveur de l'introduction d'un traitement antirétroviral chez les patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 compris entre 200 et 350/mm³. Dans la ART Cohort Collaboration, colligeant plus de 20 000 patients, le risque de survenue de Sida/décès à 5 ans est significativement plus faible chez les sujets ayant débuté un traitement entre 200 et 350/mm³ que chez ceux ayant débuté le

(1) Avis sur les conditions de participation à des protocoles d'essai clinique de nouveaux traitements pour les patients infectés par le VIH et n'ayant jamais pris d'antirétroviraux », 17 mars 2005, CNS (<http://www.cns.sante.fr>).

traitement à 200/mm³ [11]. Il existe également une majoration du risque de survenue d'événements non classant Sida (cancers, accidents cardiovasculaires, néphropathie, atteinte hépatique) associée à la diminution du nombre de lymphocytes CD4 entre 350 et 200/mm³ [12]. Enfin, si la toxicité, notamment à long terme, des traitements antirétroviraux a pu justifier une position attentiste, on dispose à présent de traitements plus simples et mieux supportés tant à court qu'à moyen terme.

- Chez les *patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 compris entre 350 et 500/mm³* : sur la base de plusieurs études de cohortes, on considérait jusqu'à récemment qu'il n'y avait pas de bénéfice clinique (en termes de réduction de la fréquence de survenue d'événements Sida ou de décès) à commencer un traitement antirétroviral. Cependant, des éléments nouveaux doivent faire reconsidérer cette position.

Dans la cohorte HOPS, commencer (plutôt que différer) un traitement à un niveau de lymphocytes CD4 compris entre 350 et 500/mm³ était associé à une meilleure réponse virologique et à une réduction – non significative – de la mortalité [13]. Dans la cohorte du John Hopkins Hospital, le suivi à 6 ans montrait que les patients ayant commencé le traitement antirétroviral avec un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 350/mm³ évoluaient vers la normalisation des lymphocytes CD4 (médiane 829/mm³), alors que chez les patients ayant commencé leur traitement avec un nombre de CD4 compris entre 250 et 300/mm³, la remontée des CD4 tendait vers un plateau autour de 500/mm³ [14].

De plus, dans le suivi de cohorte des 1 397 patients inclus dans l'essai FIRST, l'incidence des événements Sida et non-Sida qui surviennent après l'instauration du traitement antirétroviral est d'autant plus faible que le nombre de CD4 à l'inclusion était plus élevée, y compris chez les patients ayant un nombre de CD4 supérieur à 350/mm³ [15].

Dans l'étude SMART, on a comparé l'évolution des patients qui ne recevaient pas de traitement antirétroviral à l'inclusion dans l'essai, selon le groupe de randomisation, « VS » (*viral suppression*, traitement continu) ou « DC » (*drug conservation*, traitement intermittent guidé par les CD4). Chez ces patients non traités à l'inclusion, être dans le bras VS revenait à recevoir un traitement immédiatement et être dans le bras DC à recevoir un traitement différé (jusqu'à la diminution des CD4 à moins de 250/mm³). Cette analyse, certes dans des sous-groupes constitués a posteriori, peut toutefois être considérée comme l'évaluation d'un substitut d'essai de type « ARV immédiat versus ARV différé » pour répondre à la question du moment optimal d'introduction d'un premier traitement antirétroviral. Quel que soit le critère de jugement utilisé (maladie opportuniste ou décès, maladie opportuniste grave avec ou sans décès, événement grave non-Sida, critères composites), les patients qui n'étaient pas sous traitement à l'inclusion dans SMART avaient une évolution clinique plus rapide s'ils n'en recevaient pas rapidement. Cela était vrai pour toutes les strates de lymphocytes CD4, y compris pour la strate de CD4 350-500 (il existe aussi une tendance dans ce sens pour la strate de CD4 > 500/mm³) [Emery S, IAS 2007, Abs. WEPEB018]. Ces résultats montrent que, même à un stade précoce de l'infection par le VIH, la morbidité et la mortalité de l'infection par le VIH sont probablement plus élevées qu'on ne le pensait jusque-là, même si l'excès de risque observé dans cette étude correspond à une incidence d'événements faible.

L'ensemble de ces données justifie que l'on puisse envisager l'initiation d'un traitement chez des patients ayant un nombre de lymphocytes CD4 compris entre 350 et 500 mm³, en particulier si la charge virale plasmatique est supérieure à 100 000 copies/ml ou le pourcentage de lymphocytes CD4 inférieur à 15 p. 100, en tenant compte d'autres éléments tels que l'âge, les co-morbidités, la demande et la préparation du patient (*voir plus loin*).

- Chez les *patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 500/mm³* : il n'y a pas assez d'arguments en 2008 pour recommander l'instauration d'un traitement antirétroviral, même si des modèles de survie tendent à montrer un avantage à l'instauration précoce d'un traitement [16]. Un essai thérapeutique international doit débiter prochainement pour répondre à cette question (essai START). Il

paraît cependant acceptable d'entendre et d'examiner la demande d'un patient qui souhaiterait débuter un traitement alors que son nombre de lymphocytes CD4 est supérieur à 500/mm³, notamment dans une optique de diminution du risque de transmission sexuelle du VIH.

- *Éléments individuels à prendre en compte dans la décision d'instauration d'un premier traitement antirétroviral* chez les patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 350/mm³ : si le nombre de lymphocytes CD4 est le principal élément de décision, il convient de prendre en compte également les éléments suivants :

- le pourcentage de lymphocytes CD4 : une valeur de moins de 15 p. 100 des lymphocytes totaux est considérée comme une situation à risque d'infection opportuniste dont il faut tenir compte, même si le nombre absolu des CD4 est supérieur à 200/mm³ [17]. La pente de décroissance des CD4 doit également être prise en compte ;

- la charge virale plasmatique : la valeur pronostique de la charge virale à l'instauration d'un traitement est moins importante que celle des lymphocytes CD4 lorsqu'elle est inférieure à 100 000 copies/ml. En revanche, plusieurs études de cohortes ont montré qu'une charge virale élevée (en particulier > 100 000 copies/ml) est un facteur pronostique péjoratif, quel que soit le taux de lymphocytes CD4 [8, 18, 19] ;

- l'âge du patient : le risque de progression est plus rapide chez les patients débutant le traitement après 50 ans [8] ;

- une éventuelle co-infection virale (VHB, VHC) : le choix de l'ordre d'introduction respective du traitement de l'hépatite chronique et du VIH doit être discuté (*voir* Chapitre 14). Deux points essentiels doivent être considérés.

Chez les patients co-infectés par le VHC, la poursuite d'une répllication du VIH aggrave l'évolution des lésions hépatiques induites par le VHC, ce qui constitue un argument en faveur de l'introduction plus précoce du traitement antirétroviral. Lorsque le traitement VHC est indiqué (ou lorsque les deux traitements anti-VIH et anti-VHC sont indiqués), il est recommandé d'initier d'abord le traitement anti-VIH, en tenant compte pour le choix des antirétroviraux du futur traitement anti-VHC, et de débuter celui-ci après l'obtention d'une charge virale VIH indétectable.

Chez les patients co-infectés par le VHB, le premier traitement antirétroviral doit comporter deux agents actifs sur le VHB ([lamivudine ou emtricitabine] et ténofovir). L'initiation du traitement VIH est recommandée lorsqu'il y a une indication à traiter l'infection à VHB. Dans les situations où le traitement anti-VHB est débuté en l'absence de traitement anti-VIH concomitant, il convient de ne pas prescrire, pour le VHB, de traitement ayant une action anti-VIH ;

- en cas de néphropathie liée au VIH (HIVAN), l'introduction d'un traitement antirétroviral permet d'améliorer significativement le pronostic de la maladie rénale. L'existence d'une HIVAN constitue donc une indication de traitement à part entière, indépendamment de toute autre considération [20] ;

- la réduction du risque de transmission du VIH chez les patients sous traitement antirétroviral efficace pourrait constituer une justification en faveur de l'introduction de celui-ci [1] ;

- chez les femmes, les perspectives de grossesse doivent être évoquées afin de discuter des risques et contraintes de suivi d'une grossesse selon qu'elle est débutée avant ou après la mise sous antirétroviraux et dans la perspective du choix d'un traitement minimisant les risques d'embryofœtotoxicité. Par ailleurs, même en l'absence d'indication immunologique formelle (CD4 > 350/mm³), il est nécessaire d'entreprendre un traitement à partir de la 26^e semaine d'aménorrhée chez une femme enceinte infectée par le VIH, dans le but d'obtenir une charge virale indétectable au moment de l'accouchement pour minimiser le risque de transmission du VIH à l'enfant (*voir* Chapitre 8) ;

– l'adhésion et la préparation du patient au traitement sont essentielles dans le succès thérapeutique [21]. Plusieurs études de cohortes ont mis en évidence que l'observance du premier traitement, évaluée soit directement, soit indirectement par la mesure de la charge virale ou des lymphocytes CD4 après 6 mois de traitement antirétroviral, constitue le meilleur facteur prédictif de succès thérapeutique prolongé, supplantant parfois la valeur prédictive des paramètres préthérapeutiques classiques [9, 22-24].

L'efficacité de consultations spécifiques d'éducation thérapeutique et d'aide à l'observance a été démontrée en termes de succès immunovirologique [25, 26]. Avant de débiter le traitement antirétroviral, l'information et l'éducation du patient sont indispensables pour optimiser l'adhésion à la stratégie thérapeutique envisagée.

Les principes du traitement antirétroviral doivent être expliqués au patient et il faut discuter avec lui les points suivants :

– si le traitement permet de transformer l'infection par le VIH en maladie chronique, celle-ci reste grave et potentiellement fatale en cas de traitement mal conduit ;

– le premier traitement est celui qui est associé aux meilleures chances de succès immunovirologique ;

– la complexité des traitements et la possibilité d'effets indésirables à court, moyen et long termes ;

– les enjeux de la qualité d'une bonne observance et les conséquences d'une mauvaise observance (résistance aux antirétroviraux, efficacité moindre des schémas thérapeutiques ultérieurs), en expliquant que le risque de sélection de virus résistants n'est pas le même selon que l'échappement par inobservance survient sous traitement avec INNTI (risque élevé) ou avec IP/r (risque plus faible si l'échappement est identifié et pris en charge rapidement) [27]. On a également montré que l'observance devait être bonne pour tous les médicaments de l'association et qu'une observance « sélective » augmente le risque de sélection de virus résistants [28]. Il paraît souhaitable, bien avant la date prévisible de début de traitement, de préparer le patient au traitement dans le cadre d'une démarche de soutien multidisciplinaire pouvant faire intervenir pharmaciens, infirmières, travailleurs sociaux, psychiatres, psychologues, médecins traitants, associations de patients et parfois l'entourage familial du patient.

Quand débiter un traitement antirétroviral ?

- Chez les patients symptomatiques (infection opportuniste majeure, autre affection de la catégorie C ou symptômes marqués ou récidivants de la catégorie B de la classification CDC 1993), ou ayant moins de 200 lymphocytes CD4/mm³, il est recommandé de débiter un traitement antirétroviral sans délai en tenant compte du traitement de l'infection opportuniste et des interactions éventuelles (A1a).
- Chez les patients asymptomatiques, il est recommandé de débiter un traitement antirétroviral dès que le taux de lymphocytes CD4 atteint 350/mm³ (A1a) et de ne le différer que s'il existe des arguments individuels pour cela, en particulier si le patient exprime qu'il n'est pas prêt (B1b).
- Chez les patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 supérieurs à 350/mm³, l'introduction d'un traitement antirétroviral peut s'envisager dans certaines circonstances, en particulier lorsque la charge virale plasmatique est supérieure à 100 000 copies/ml (A1a), lorsque la baisse des lymphocytes CD4 est rapide ou lorsque le pourcentage de lymphocytes CD4 est inférieur à 15 p. 100, en cas de co-infection par le VHC ou par le VHB, en cas de néphropathie liée au VIH, chez les sujets de plus de 50 ans et/ou ayant des facteurs de risque cardiovasculaires.
- Il n'existe pas suffisamment de données permettant de recommander d'instaurer systématiquement un traitement antirétroviral chez des patients asymptomatiques ayant plus de 500 CD4/mm³.

- Dans tous les cas, l'instauration d'un traitement antirétroviral doit être préparée, au besoin par un travail multidisciplinaire, pour optimiser l'adhésion au traitement et aux soins (AIII).

PAR QUEL TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL FAUT-IL COMMENCER ?

Le choix thérapeutique initial est une décision essentielle pour l'avenir thérapeutique du patient et doit être effectué par un médecin hospitalier bien formé et expérimenté dans la prise en charge des patients infectés par le VIH.

Objectifs du premier traitement

Un premier traitement antirétroviral doit permettre de rendre la charge virale plasmatique indétectable (< 50 copies/ml) au plus tard à 6 mois après le début du traitement.

Au cours de cette période, il convient de s'assurer que cet objectif est susceptible d'être atteint, par une mesure de la charge virale :

- à M1, date à laquelle la charge virale (CV) doit avoir baissé d'au moins 2 log₁₀ copies/ml ;
- à M3, date à laquelle la CV doit être inférieure à 400 copies/ml.

Le non-respect de ces objectifs intermédiaires témoigne presque toujours d'une mauvaise observance, parfois d'interactions médicamenteuses ou d'un sous-dosage, qui doivent être recherchés (notamment par dosage plasmatique des IP et INNTI) et corrigés sans délai.

Test génotypique de résistance

Il faut réaliser un test génotypique de résistance avant de commencer un traitement. Il est recommandé de réaliser ce test lors du diagnostic de l'infection par le VIH et de fonder le choix du premier traitement en tenant compte de ces données (voir Chapitre 13). Il est de plus recommandé de renouveler ce test au moment de l'initiation du traitement, en cas de possibles ré-expositions. Dans le cas où le test génotypique n'a pas pu être réalisé au moment de la découverte de l'infection, il est recommandé de le faire au moment de l'initiation du premier traitement, à la fois sur du plasma récent et sur l'échantillon le plus ancien disponible dans la plasmathèque. Cette recommandation est d'autant plus forte que le traitement initial comportera un INNTI. Ce premier test génotypique permet aussi la détermination du sous-type de VIH-1.

Schémas validés

En 2008, de nombreux antirétroviraux sont disponibles (Tableau 5-I), dans six classes médicamenteuses :

- inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) ;
- inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) ;
- inhibiteurs de protéase (IP) ;
- inhibiteurs de fusion (IF) ;
- inhibiteurs d'intégrase (II) ;
- inhibiteurs du CCR5.

Parmi ces deux dernières classes, le raltégravir et le maraviroc sont en cours d'évaluation chez des patients naïfs dans le cadre d'essais randomisés. Les données disponibles actuellement ne permettent pas de les recommander dans un traitement de première ligne.

Tableau 5-I Doses et principales précautions d'emploi des antirétroviraux en 2008

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Précautions d'emploi
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse		
Abacavir Ziagen®	300 mg × 2/j ou 600 mg × 1/j	Il est contre-indiqué chez les patients porteurs de l'allèle B57*01 Le risque d'hypersensibilité, quoique faible, chez les patients non porteurs du HLA-B57*01, impose toujours une vigilance particulière en début de traitement En cas d'hypersensibilité avérée ou suspectée, l'abacavir doit être arrêté et sa réintroduction est formellement et définitivement contre-indiquée L'introduction conjointe d'abacavir et d'un INNTI expose au risque de ne pas permettre l'identification du médicament responsable en cas d'intolérance
Emtricitabine Emtriva®	200 mg × 1/j	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB
Didanosine Videx®	≥ 60 kg : 400 mg × 1/j < 60 kg : 250 mg × 1/j À jeun	Risque de neuropathie périphérique, de pancréatite Surveillance lipase
Lamivudine Epivir®	150 mg × 2/j ou 300 mg × 1/j	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB
Stavudine Zerit®	30 mg × 2/j	Risque de neuropathie, risque de lipo-atrophie Pas d'indication dans un premier traitement antirétroviral
Zidovudine Retrovir®	300 mg × 2/j	Surveillance NFS (hémoglobine, neutrophiles)
Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse		
Ténofovir Viread®	245 mg × 1/j Au cours d'un repas	La surveillance de la fonction rénale (par la clairance de la créatinine) et de la phosphorémie est recommandée avant l'initiation du traitement par le ténofovir, puis toutes les 4 semaines pendant la première année de traitement, puis tous les 3 mois les années suivantes Le risque de néphrotoxicité à long terme (> 3 ans) ne peut pas être précisé actuellement
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse		
Efavirenz Sustiva®	600 mg × 1/j Au coucher	Signes neuropsychiques, souvent transitoires, à l'introduction du traitement Risque d'éruption cutanée Inefficacité sur le VIH-2 et les VIH-1 du groupe O Contre-indication chez la femme enceinte ou n'utilisant pas de contraception efficace L'introduction conjointe d'abacavir et d'efavirenz expose au risque de ne pas permettre l'identification du médicament responsable en cas d'intolérance

Suite du tableau page suivante ►

Tableau 5-I (suite)

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Précautions d'emploi
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse		
Névirapine Viramune®	200 mg × 1/j pendant 14 jours, puis 200 mg × 2/j	Risque d'éruption cutanée et d'hépatite Inefficacité sur le VIH-2 et les VIH-1 du groupe O Non-recommandé si CD4 > 400/mm ³ chez les hommes et > 250/mm ³ chez les femmes en raison d'une majoration du risque de toxicité Surveillance des transaminases tous les 15 jours au cours des 16 premières semaines de traitement L'introduction conjointe d'abacavir et de névirapine expose au risque de ne pas permettre l'identification du médicament responsable en cas d'intolérance
Inhibiteurs de protéase		
		Toxicité fréquemment rencontrée avec tous les médicaments de la classe : – dyslipidémie, hyperglycémie, lipodystrophie – interactions médicamenteuses multiples – troubles digestifs
Atazanavir/r Reyataz®/Norvir®	300/100 mg × 1/j Au cours des repas	Hyperbilirubinémie non conjuguée Dyslipidémie moins fréquente qu'avec les autres IP/r Interactions avec les inhibiteurs de la pompe à protons
Indinavir/r Crixivan®/Norvir®	400/100 mg × 2/j	Risque de colique néphrétique : nécessité d'une hydratation abondante Effets rétinopathe- <i>like</i> (xérodermie, ongles incarnés)
Fosamprenavir/r Telzir®/Norvir®	700/100 mg × 2/j	Risque de rash
Lopinavir/r Kaletra®	400/100 mg × 2/j	Troubles digestifs fréquents, mais habituellement d'intensité modérée Hypertriglycéridémie, parfois importante
Saquinavir/r Invirase®/Norvir®	1 000/100 mg × 2/j	Dyslipidémie moins fréquente qu'avec les autres IP/r
Tipranavir/r Aptivus®/Norvir®	500/200 mg × 2/j	Hyperglycémie Cytolyse hépatique
Darunavir/r Prezista®/Norvir®	600/100 mg × 2/j au cours des repas	Risque de rash
Inhibiteur de fusion		
Enfuvirtide (T-20) Fuzeon®	90 mg × 2/j SC	Réactions au point d'injection Myalgies, pneumonies
Inhibiteur du CCR5		
Maraviroc Celsenti®		Vérifier le tropisme exclusivement R5 du virus Interactions médicamenteuses : adaptation posologique en fonction des médicaments associés (de 150 mg × 2/j avec des inhibiteurs du CYP3A4 à 600 mg × 2/j avec des inducteurs du CYP3A4) Adapter en cas d'insuffisance rénale Troubles digestifs, cytolysse hépatique Se référer aux RCP

Suite du tableau page suivante ►

Tableau 5-I (suite)

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Précautions d'emploi
Inhibiteur d'intégrase		
Raltégravir Isentress®		Pas d'interaction avec CYP450 Interaction avec les substrats de l'UGT1A1 Vertiges, troubles digestifs, cytolyse hépatique Se référer aux RCP

En 2008, pour un premier traitement, il convient de recourir à une association de trois antirétroviraux (trithérapie), en faisant appel à l'un des schémas « classiques » suivants :

- deux INTI + un IP potentialisé par le ritonavir (IP/r) ;
- deux INTI + un INNTI.

Il existe de nombreuses options validées en termes d'efficacité viro-immunologique. Dans le choix, il faut prendre en compte d'autres éléments, tels que la tolérance immédiate, la tolérance à long terme, la simplicité de prise en fonction des conditions de vie des patients et les conséquences d'un échec sur les options ultérieures. Toutes les options efficaces et validées n'ont pas été comparées entre elles, que ce soit sur le critère d'efficacité ou, a fortiori, sur d'autres critères. Les principaux arguments du choix du schéma d'une première trithérapie antirétrovirale sont présentés ci-dessous.

Trithérapie avec IP/r versus trithérapie avec INNTI

L'essai ACTG A5142 a comparé une trithérapie avec efavirenz avec une trithérapie avec lopinavir/r : le taux de réponse virologique était meilleur dans le bras efavirenz. Cependant, il y avait une meilleure réponse immunologique dans le bras lopinavir/r, moins de résistance en cas d'échec et moins de lipodystrophie [29]. Dans une étude de cohorte (ART-CC), la trithérapie comportant zidovudine, lamivudine et efavirenz était associée à la meilleure réponse clinique (en termes de progression de la maladie/décès) [Mugavero MJ, CROI 2007, Abs. 527].

Il reste impossible en 2008 de recommander de recourir préférentiellement à l'un ou l'autre des deux schémas de traitement en première ligne.

Efavirenz versus névirapine

Un seul grand essai randomisé a comparé efavirenz et névirapine dans une trithérapie comportant par ailleurs stavudine et lamivudine [30]. Cet essai a montré que le taux d'échec virologique n'était pas significativement différent entre les patients recevant la névirapine et ceux qui recevaient l'efavirenz, mais l'équivalence n'a pas pu être affirmée. Des analyses complémentaires ont montré qu'il y avait significativement plus d'éruptions cutanées sous névirapine que sous efavirenz chez les femmes ayant plus de 200 CD4/mm³ [31].

L'efavirenz expose à des effets indésirables neurosensoriels fréquents mais transitoires en début de traitement et peut induire, rarement, un syndrome dépressif.

Quand on propose la névirapine chez des patients naïfs, il convient de :

- ne pas l'utiliser si le nombre de lymphocytes CD4 est supérieur à 400/mm³ chez les hommes et 250/mm³ chez les femmes ;
- commencer par une dose réduite de moitié pendant les 2 premières semaines ;
- surveiller les transaminases toutes les 2 semaines pendant les 16 premières semaines de traitement.

Par ailleurs, deux études ont montré que le taux de réponse virologique était inacceptablement bas lorsque la névirapine était associée avec le ténofovir et la lamivudine ou l'emtricitabine, que la névirapine soit administrée en une dose unique quotidienne [Rey D, CROI 2007, Abs. 503] ou en deux doses quotidiennes [Lapadula G, EACS 2007, Abs. P7.3/10].

Autres INNTI

Aucun autre INNTI n'a d'indication en première intention chez le patient naïf.

Choix de l'inhibiteur de protéase

En 2008, l'utilisation d'un IP ne peut se concevoir que potentialisé par l'addition d'une faible dose de ritonavir (100 à 200 mg/j). L'association du ritonavir à faible dose augmente de façon importante l'aire sous la courbe de l'IP associé, en augmentant soit la demi-vie d'élimination (fosamprénavir, indinavir), soit la concentration maximale (lopinavir, saquinavir), ce qui permet de réduire la dose ou la fréquence des prises, mais rend parfois souhaitable le contrôle des concentrations plasmatiques résiduelles de l'IP associé, notamment pour prévenir ou corriger, par une adaptation de la dose, des effets indésirables en rapport avec un surdosage. Parce qu'ils ont une barrière génétique plus élevée que les INNTI, les IP n'entraînent que rarement des résistances précoces à l'ensemble des médicaments de la classe quand les concentrations plasmatiques sont insuffisantes, notamment du fait d'une observance imparfaite.

Le *lopinavir* est co-formulé avec le ritonavir (200/50 mg ou 100/25 mg par comprimé). La dose standard chez l'adulte est de 400/100 mg 2 fois par jour. Il est actuellement utilisé comme comparateur dans les essais évaluant de nouveaux IP/r. En cas d'échappement virologique, les mutations de résistance ne sont sélectionnées que lentement.

Récemment, l'essai M05-730 suggère que le *lopinavir/r* peut être utilisé avec la même efficacité immunovirologique et la même tolérance en une prise par jour (800/200 mg 1 fois par jour) que le schéma conventionnel en 2 prises par jour (400/100 mg 2 fois par jour) [Gathe J, CROI 2008, Abs. 775].

Le *fosamprénavir/r* à la dose de 700/100 mg 2 fois par jour a été comparé au *lopinavir/r* en association avec abacavir + lamivudine. Cet essai a démontré l'absence de différence en termes de tolérance clinique et biologique entre les deux IP/r et la non-infériorité du fosamprénavir en termes d'efficacité immunovirologique à 48 semaines [32]. Les résultats immunovirologiques se maintiennent à 96 semaines [Pulido F, ICAAC 2007, Abs. H-361]. La dose recommandée est de 700/100 mg 2 fois par jour. L'administration à la posologie de 1400/100 mg 1 fois par jour semble possible sous réserve de contrôle des concentrations résiduelles d'amprénavir [33] [Smith K, IAS 2007, Abs. WEPEB023]. Ce schéma fait actuellement l'objet d'un essai thérapeutique de non-infériorité.

Le *saquinavir/r* à la dose de 1 000 mg/100 mg 2 fois par jour a été comparé au *lopinavir/r* dans l'essai Gemini [Walmsley S, EACS 2007, Abs. PS1/4] en association avec le ténofovir et l'emtricitabine. La non-infériorité du *saquinavir/r* a été démontrée sur le plan virologique. La tolérance lipidique est un peu meilleure, notamment pour ce qui est des triglycérides. L'administration du *saquinavir/r* en une dose unique quotidienne (2 000/100 mg) fait l'objet d'essais en cours.

L'*indinavir/r* a peu d'indications en première intention en 2008, compte tenu des autres options disponibles. Si l'on souhaite le prescrire, notamment pour tirer parti de sa bonne diffusion cérébrale en cas d'encéphalite à VIH, la dose recommandée est de 400 à 600 mg/100 mg 2 fois par jour, à adapter selon les résultats des dosages dans le plasma et au besoin le LCR.

L'*atazanavir/r* vient d'obtenir l'AMM en France chez les patients naïfs. L'essai CASTLE a comparé l'*atazanavir/r* (300/100 mg en 1 prise par jour) avec le *lopinavir/r* en association avec ténofovir + emtricitabine [Molina JM, CROI 2008, Abs. 37] chez 833 patients naïfs. La non-infériorité virologique de l'*atazanavir/r* a été démontrée. La réponse immunologique à 48 semaines est identique dans les deux bras. La tolérance lipidique est un peu meilleure pour l'*atazanavir/r*.

Le *tipranavir/r* ne doit pas être utilisé dans un premier traitement antirétroviral. Son efficacité chez le patient naïf est moins bonne que celle du *lopinavir/r*. L'essai 1182.33 conduit chez des patients naïfs a été arrêté en raison d'une efficacité et d'une tolérance moindres.

Le *darunavir/r* a été évalué en comparaison au *lopinavir/r* dans le cadre de l'essai randomisé ARTEMIS chez 689 patients naïfs [DeJesus E, ICAAC 2007, Abs. H-718b] à la dose de 800/100 mg 1 fois par jour. Sur le plan de l'efficacité virologique, la non-infériorité du *darunavir/r* a été démontrée. Une efficacité virologique supérieure a également été montrée dans le sous-groupe des patients ayant une charge virale initiale supérieure à 100 000 copies/ml. L'efficacité immunologique est identique. La tolérance clinique, notamment digestive, et la tolérance lipidique semblent meilleures. En 2008, ce produit n'a pas l'AMM en France pour un premier traitement antirétroviral.

Choix des deux INTI de la trithérapie

L'association *zidovudine + lamivudine* est celle pour laquelle on dispose de plus de données. Elle a démontré son efficacité et sa tolérance au sein de multiples trithérapies. Elle existe sous la forme d'une combinaison fixe (Combivir®) à la dose d'un comprimé deux fois par jour. Les effets indésirables les plus fréquents sont ceux de la zidovudine (intolérance digestive, anémie et cytotoxicité mitochondriale). La toxicité mitochondriale s'exprime cliniquement par une plus grande fréquence de lipo-atrophie comparativement à l'association ténofovir + emtricitabine [34].

Les associations *ténofovir + (lamivudine ou emtricitabine)* offrent l'avantage de permettre une administration en monoprise quotidienne. L'association ténofovir + lamivudine est d'efficacité virologique équivalente à celle de stavudine + lamivudine, mais elle est mieux tolérée et a significativement moins d'impact sur les paramètres lipidiques [35]. L'association ténofovir + emtricitabine existe sous la forme d'une co-formulation (Truvada®, 1 cp/j). Elle est plus efficace tant sur le plan virologique qu'immunologique et mieux tolérée que le Combivir® [34, 36]. Ces trois médicaments (lamivudine, emtricitabine et ténofovir) ayant une activité anti-VHB, il est recommandé d'avoir précisé le statut sérologique VHB du patient avant de prescrire l'un d'eux. L'utilisation de ténofovir impose des précautions particulières, notamment sur le plan rénal (se référer aux RCP).

L'association *abacavir + lamivudine* offre également l'avantage de la simplicité de prise et de la tolérance (Kivexa®, 1 cp/j). Son efficacité et sa tolérance ont été confirmées dans plusieurs essais, en association avec l'efavirenz [37, 38]. L'essai HEAT a permis d'affirmer la non-infériorité du Kivexa® par rapport au Truvada® en termes d'efficacité virologique [Smith KY, CROI 2008, Abs. 774]. Le risque de survenue de syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir (incidence de 5 p. 100 environ) est le principal inconvénient de cette association, mais il peut être prévenu par la recherche de l'allèle HLA-B57*01 et la contre-indication définitive de toute prescription d'abacavir chez les sujets présentant cet allèle HLA [39]. En 2008, une analyse réalisée dans le cadre de l'étude D:A:D montre que l'utilisation récente (en cours ou arrêtée depuis moins de 6 mois) d'abacavir ou de didanosine augmentait le risque prédit à 10 ans d'infarctus du myocarde de 90 et 49 p. 100, respectivement, cette augmentation de risque persistant après ajustement supplémentaire sur la CV, le taux de CD4, les lipides, la tension artérielle, la glycémie, la lipodystrophie [40]. Ce résultat est inattendu et n'est pas expliqué par les connaissances physiopathologiques disponibles. Il paraît nécessaire que ces résultats soient confirmés dans d'autres bases de données avant d'en tirer des conclusions pour la pratique.

Fin février 2008, le comité indépendant de surveillance de l'essai ACTG A5202 (essai randomisé contre placebo ayant inclus 1 858 patients naïfs et comparant quatre traitements : 1. efavirenz + emtricitabine + ténofovir ; 2. efavirenz + abacavir + lamivudine ; 3. atazanavir/r + emtricitabine + ténofovir ; 4. atazanavir/r + abacavir + lamivudine) a recommandé de lever l'aveugle chez les patients ayant une charge virale initiale supérieure à 100 000 copies/ml, après avoir constaté dans ce groupe de patients une efficacité virologique moindre de l'association abacavir + lamivudine comparée à emtricitabine + ténofovir. Si ces résultats étaient confirmés, ils pourraient justifier de reconsidérer l'utilisation du Kivexa® en première intention chez les patients ayant une charge virale supérieure à 100 000 copies/ml.

Au total, les deux associations *ténofovir + emtricitabine* (Truvada®) et *abacavir + lamivudine* (Kivexa®) offrent l'avantage d'être combinées dans un seul comprimé, d'être administrées à la dose d'un comprimé par jour et d'entraîner peu de cytotoxicité mitochondriale. Elles sont préférées pour un premier traitement antirétroviral.

Les associations *stavudine + lamivudine* ou *zidovudine + didanosine* n'offrent pas d'avantages, sont plus contraignantes et/ou moins bien tolérées, notamment en termes de cytotoxicité mitochondriale. La stavudine doit maintenant être utilisée à la dose de 30 mg 2 fois par jour, quel que soit le poids du patient adulte⁽¹⁾.

(1) Addendum to 2006 WHO guidelines on antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents, new dosage recommendations for stavudine (<http://www.who.int/hiv/art/ART/adutsaddendum.pdf>).

L'association *didanosine + stavudine* est moins bien tolérée, expose à un risque d'échec plus important que l'association zidovudine + lamivudine, que ce soit en association avec le nelfinavir ou avec l'efavirenz [41]. Son utilisation est formellement contre-indiquée chez la femme enceinte et lors du traitement de l'hépatite C (en raison d'une interaction intracellulaire avec la ribavirine).

L'association *didanosine + (lamivudine ou emtricitabine)* offre l'avantage de permettre une prise par jour. Elle a été évaluée principalement en association avec l'efavirenz [42, 43]. Dans ce cadre, elle est plus efficace que l'association stavudine + didanosine [42]. Dans une récente analyse de cohorte, cette association s'est avérée d'efficacité et de tolérance supérieures à l'association de référence ténofovir + lamivudine [Carr A, CROI 2008, Abs. 782]. Elle ne doit pas être utilisée avec l'atazanavir non potentialisé par du ritonavir : cette association s'est avérée moins efficace qu'une trithérapie conventionnelle [DSMB essai ACTG 5171, 27 mai 2008].

Trithérapie d'INTI

L'association zidovudine + lamivudine + abacavir, commercialisée sous forme de co-formulation (Trizivir®) ne doit plus être utilisée en première intention en 2008 car elle est moins efficace qu'une trithérapie avec efavirenz [44] et chez les patients ayant une charge virale plasmatique initiale supérieure à 100 000 copies/ml [45], sauf éventuellement chez les patients recevant par ailleurs un traitement antituberculeux contenant de la rifampicine, à condition que leur charge virale soit inférieure à 100 000 copies/ml.

Aucune autre trithérapie d'INTI ne doit être utilisée comme premier traitement antirétroviral en raison d'un risque élevé d'échec primaire et de sélection de virus résistants.

Stratégies alternatives aux trithérapies conventionnelles

Induction-maintenance

Induction par une quadrithérapie-maintenance par une trithérapie

Plusieurs essais cliniques randomisés ont comparé l'efficacité virologique et la toxicité d'une quadrithérapie par rapport à une trithérapie en première ligne de traitement. La supériorité des quadrithérapies n'a pas été démontrée, quel que soit le schéma testé : 2 INTI + 1 INNTI + 1 IP/r, 2 INTI + 2 IP/r, ou 3 INTI + 1 INNTI. La fréquence élevée des arrêts de traitement pour effets indésirables dans plusieurs de ces essais [46-48] conduit à ne pas recommander cette stratégie (Aa).

Induction par une trithérapie + enfuvirtide-maintenance sans enfuvirtide

Cette stratégie pourrait concerner les patients à un stade très avancé de la maladie (Sida ou taux de CD4 < 100/mm³) et un essai clinique randomisé est actuellement en cours pour l'évaluer (CIII). Chez les patients atteints d'une leuco-encéphalopathie multifocale progressive, les résultats préliminaires d'un essai clinique non comparatif montrent qu'une stratégie d'induction par une trithérapie + enfuvirtide pendant 6 mois puis de maintenance sans enfuvirtide pourrait améliorer la survie à 12 mois [Gasnault J, CROI 2007, Abs. 379].

Induction par une trithérapie + raltégravir ou maraviroc-maintenance sans ces nouvelles molécules

Cette stratégie pourrait concerner les patients à un stade très avancé de la maladie (Sida ou taux de CD4 < 100/mm³). Elle fait l'objet d'essais cliniques. En dehors de ces essais, elle n'est pas recommandée (CIII).

Traitements sans INTI

L'objectif de tels schémas thérapeutiques est d'épargner la classe des INTI pour des traitements ultérieurs et de diminuer les perturbations du métabolisme glucidique, la lipotrophie et les risques de toxicité mitochondriale liés à l'exposition prolongée aux médicaments de cette classe.

Bithérapie un IP/r + un INNTI

Cette stratégie a été peu étudiée. Un essai comparant une trithérapie conventionnelle à un schéma de ce type a été interrompu en raison d'une moindre efficacité virologique du schéma alternatif [49]. Dans l'essai ACTG 5142, il n'y avait pas de différence d'efficacité du bras efavirenz + lopinavir/r par rapport aux bras 2 INTI + efavirenz et 2 INTI + lopinavir/r. En revanche, en cas d'échec, ce schéma sélectionne rapidement des virus portant des mutations de résistance aux INNTI [Riddler SA, IAC 2006, Abs. THLB0204].

Cette stratégie ne doit pas être utilisée dans le cadre d'un premier traitement antirétroviral (Alb).

Monothérapie et bithérapie d'IP/r en induction

La monothérapie d'IP/r a été évaluée dans l'essai MONARK, qui montre un taux de succès virologique suboptimal [50].

Les bithérapies d'IP/r, que ce soit atazanavir + fosamprenavir/r ou atazanavir + saquinavir/r, ne semblent pas corriger ce défaut de puissance [Landman R, CROI 2008, Abs. 779]. Ces stratégies ne doivent donc pas être utilisées pour le traitement des patients naïfs.

Trithérapie et quadrithérapie à trois classes (1 INTI + 1 INNTI + 1 IP/r)

Trois grands essais (ACTG 384, INITIO, FIRST) ont abouti à la même conclusion d'absence de supériorité virologique, avec une plus grande fréquence d'effets indésirables [51-53].

En résumé

Les schémas « induction par une quadrithérapie-maintenance par une trithérapie » ne sont pas recommandés (Ala). La stratégie « induction par une trithérapie + enfuvirtide suivie de maintenance sans enfuvirtide » est en cours d'évaluation et ne peut pas faire l'objet d'une recommandation en 2008 (CIII).

Une bithérapie par 1 IP/r + 1 INNTI ne doit pas être utilisée comme premier traitement antirétroviral (Alb).

Un traitement constitué exclusivement d'IP/r (monothérapie ou bithérapie) ne doit pas être utilisé comme premier traitement antirétroviral (Alb).

Un traitement comportant trois classes d'antirétroviraux (1 INTI + 1 INNTI + 1 IP/r) ne doit pas être utilisé comme premier traitement antirétroviral (Alb).

Tableaux résumant les recommandations pour le choix d'un premier traitement antirétroviral

Les éléments pris en compte par le groupe d'experts ne se sont pas limités aux aspects d'efficacité immunovirologique, mais ont aussi intégré la tolérance immédiate, la tolérance à long terme, la simplicité de prise en fonction des conditions de vie des patients, les conséquences d'un échec sur les options thérapeutiques et les caractéristiques des données disponibles (niveau de preuve).

Associations à utiliser préférentiellement

Trithérapie avec IP Choisir un médicament dans chaque colonne		Commentaires⁽¹⁾
Abacavir ⁽²⁾	Lamivudine	Abacavir/lamivudine : Kivexa®
Ténofovir	Emtricitabine	Ténofovir/emtricitabine : Truvada®
	Atazanavir/r	ATV/r : 300/100 mg × 1
	Fosamprénavir/r	FPV/r : 700/100 mg × 2
	Lopinavir/r	LPV/r : 400/100 mg × 2
Trithérapie avec INNTI Choisir un médicament dans chaque colonne		
Abacavir ⁽²⁾	Lamivudine	Abacavir/lamivudine : Kivexa®
Ténofovir	Emtricitabine	Ténofovir/emtricitabine : Truvada®
Didanosine	Efavirenz	600 mg × 1, de préférence le soir

(1) Les principales précautions d'emploi des différents antirétroviraux sont réunies dans le tableau 5-1.

(2) L'initiation d'abacavir ne peut être envisagée que chez des patients ne présentant pas l'allèle HLA-B57*01.

Autres options

Autres options	Commentaires
2 INTI Zidovudine/lamivudine (Combivir®)	Intérêt démontré au cours de la grossesse mais risque plus élevé d'anémie et de toxicité mitochondriale
IP/r Saquinavir/r 1 000/100 mg 2 fois par jour	Bonne tolérance lipidique, mais peu de données disponibles
INNTI Névirapine	Alternative possible à l'efavirenz, notamment en cas d'intolérance ou de syndrome dépressif. Respecter les précautions d'emploi et l'administration en deux prises quotidiennes après 2 semaines à demi-dose

Médicaments et associations à ne pas utiliser

	Commentaires
Stavudine	La stavudine est l'INTI qui expose au risque de toxicité mitochondriale le plus élevé (lipo-atrophie, neuropathie, etc.). Il est toujours possible d'utiliser en première intention un INTI ayant un profil de tolérance plus favorable L'association stavudine + didanosine expose à une toxicité très importante (cytopathie mitochondriale, lipo-atrophie, acidose lactique) ; elle est formellement contre-indiquée chez la femme enceinte et chez les patients traités par ribavirine L'association stavudine + zidovudine est antagoniste
Ténofovir + abacavir + lamivudine	Défaut de puissance, risque élevé de sélection de virus résistants
Ténofovir + didanosine + N ⁽¹⁾	Efficacité moindre, toxicité accrue, baisse des lymphocytes CD4
2 INTI en bithérapie	Puissance insuffisante
1 INNTI + 1 IP/r	Rapport bénéfices/risques non favorable

(1) N : quel(s) que soi(en)t le(s) médicament(s) associé(s).

GESTION D'UN PREMIER TRAITEMENT EFFICACE

Nous ne traitons ici que des options de substitution de tout ou partie du premier traitement antirétroviral chez des patients en succès virologique (charge virale < 50 copies/ml), dans un objectif d'optimisation de l'efficacité et surtout de la tolérance de ce traitement. Nous ne traitons ni du suivi des patients (voir Chapitre 6), ni de la prise en charge des complications des traitements antirétroviraux (voir Chapitre 7).

Cette question a fait l'objet de plusieurs essais thérapeutiques, à une époque où les premiers traitements antirétroviraux comportaient systématiquement un IP et nécessitaient souvent trois prises et de nombreuses unités de prise par jour. Les traitements disponibles en première ligne aujourd'hui rendent cette préoccupation moins importante.

De façon générale, il faut retenir que :

- le changement de traitement chez un patient en succès thérapeutique ne doit être envisagé que lorsque la charge virale est inférieure à 50 copies/ml depuis au moins 6 mois (AIII) ;
- le traitement de substitution ne doit pas comporter de médicament connu pour avoir déjà entraîné un effet indésirable ou vis-à-vis duquel une résistance est documentée (Aa).

Stratégies validées

Changement d'une première trithérapie comportant un IP

Objectifs

L'utilisation d'associations ne comprenant pas d'IP a été évaluée pour diminuer le risque de survenue de lipodystrophie, de troubles métaboliques ou cardiovasculaires, la complexité du traitement et le nombre global de comprimés à prendre. Les IP disponibles aujourd'hui, moins toxiques et permettant de construire des schémas thérapeutiques en prise unique quotidienne, rendent ces préoccupations moins importantes.

Stratégies

Deux types d'associations sans IP ont été évalués.

- *Associations de 2 INTI + 1 INNTI*. Plusieurs essais comparatifs ont montré l'efficacité de cette stratégie, tant en termes immunovirologiques que d'amélioration des paramètres lipidiques [54-56]. L'utilisation des associations comportant la névirapine semble être associée à un meilleur profil lipidique que l'utilisation des association comportant l'efavirenz (c'est-à-dire HDL-cholestérol, cholestérol total, triglycérides) [57, 58]. Le risque plus élevé de survenue d'effets indésirables hépatiques avec la névirapine, constaté chez les patients naïfs de traitements antirétroviraux ayant des CD4 élevés (femmes ayant plus de 250 CD4/mm³ ou hommes ayant plus de 400 CD4/mm³), n'est pas retrouvé chez les patients prétraités ayant des CD4 élevés, en particulier si la charge virale est indétectable au moment de l'introduction de la névirapine [59, 60]. En cas d'échec, le risque d'émergence de résistance à l'ensemble des médicaments d'une association comportant 2 INTI + 1 INNTI est élevé, compte tenu de la faible barrière génétique à la résistance de ce type d'association [56] (Aa).

- *Associations de 3 INTI, comprenant le plus souvent l'abacavir*. La simplification d'une première trithérapie avec un IP efficace par une association de trois INTI, qui est contre-indiquée chez des patients ayant des antécédents d'échec à des traitements comprenant des INTI (Aa), peut être envisagée au cas par cas lorsque les avantages escomptés en termes de tolérance et d'observance semblent l'emporter sur le risque de moindre puissance antirétrovirale (Ba) [61-65].

Stratégies non recommandées

Changement pour une association ne comprenant pas d'INTI

À l'époque où le ténofovir et l'abacavir n'étaient pas disponibles, cette stratégie avait pour principal objectif de diminuer le risque de survenue d'une lipo-atrophie et d'une cytopathie mitochondriale. Elle avait par ailleurs pour objectif d'épargner la classe des INTI [66]. La simplification d'une première ligne de traitement efficace par l'association d'un INNTI et d'un IP/r n'est pas recommandée chez des patients ne présentant pas d'effet indésirable du traitement en cours (Aa).

En dehors d'essais thérapeutiques, la simplification d'une première ligne de traitement efficace par l'association d'un IP/r + raltégravir ou maraviroc n'est pas recommandée (CIII).

Traitements intermittents

Les traitements intermittents, qu'ils soient à durée fixe ou guidés par les lymphocytes CD4, ne sont pas recommandés dans la prise en charge des patients en succès immuno-virologique sous un premier traitement antirétroviral efficace (Aa).

Les stratégies en cours de validation et/ou insuffisamment validées

Allègement d'une trithérapie avec un IP/r par une monothérapie d'IP/r

Récemment, des études pilotes puis des essais cliniques ont évalué l'efficacité des stratégies de maintenance par des IP/r en monothérapie : atazanavir/r et surtout lopinavir/r [67-70]. Les études ayant évalué l'efficacité de l'atazanavir/r en monothérapie sont des études pilotes. Les résultats de ces études ne sont pas encourageants. L'une de ces études a été prématurément interrompue compte tenu de la survenue d'un nombre important d'échecs virologiques [71]. Les études ayant évalué l'efficacité du lopinavir/r en monothérapie sont plus prometteuses [72, 73]. Ces études ont été en général menées chez les patients n'ayant pas d'antécédent d'échec virologique aux IP. Les patients ont été randomisés entre monothérapie de lopinavir/r versus trithérapie conventionnelle contenant lopinavir/r après 6 mois d'indélectabilité. Il a été montré une équivalence entre les deux bras. Ces études montrent toutefois une fréquence plus élevée de virémie entre 50 et 500 copies/ml dans le groupe monothérapie même si l'on note l'absence de risque plus élevé de sélection de mutants résistants. Des essais cliniques sont actuellement en cours pour également évaluer l'efficacité du darunavir/r en monothérapie. Le darunavir/r est un candidat potentiel à la monothérapie compte tenu de ses propriétés pharmacologiques et de sa barrière génétique élevée. Bien que les résultats des essais cliniques ayant évalué l'efficacité des IP, et surtout le lopinavir/r en monothérapie, soient prometteurs, ces stratégies sont plus fréquemment associées à des virémies faibles qu'une trithérapie conventionnelle et, de plus, leur impact sur le contrôle de la réplication virale dans les sanctuaires anatomiques (sperme, système nerveux central) est mal connu. Elles ne doivent donc être pour le moment utilisées que dans le cadre d'essais cliniques (CIII).

Remplacement de l'IP/r par l'atazanavir/r

L'atazanavir/r offre l'intérêt de la simplicité de prise (1 prise par jour de 2 gélules, plus 100 mg de ritonavir). L'atazanavir non potentialisé semble avoir un faible impact sur les paramètres lipidiques, mais cela est probablement moins le cas pour l'atazanavir/r. Deux essais cliniques randomisés menés notamment chez les patients n'ayant pas d'antécédents d'échec virologique aux IP ont montré que la substitution de l'IP par l'atazanavir engendre une amélioration significative des paramètres lipidiques, mais l'atazanavir n'était pas potentialisé par le ritonavir chez tous les patients du bras de substitution (atazanavir potentialisé uniquement en cas d'association au ténofovir) [74, 75]. Or il semble

même exister une corrélation entre l'association de l'atazanavir au ritonavir et la survenue de troubles métaboliques [75]. L'atazanavir/r expose à une majoration des risques d'interactions médicamenteuses (avec le ténofovir, les anti-acides et anti-sécrétoires et les inducteurs enzymatiques, etc.). Le remplacement de l'IP/r en cours par l'atazanavir/r peut être utile chez des patients n'ayant pas d'antécédents d'échec virologique aux IP, si le patient demande un schéma d'une prise par jour (Alb)

Gestion de situations particulières

Interruptions de traitement

La règle générale est qu'il n'y a pas de bénéfice à espérer d'un arrêt du traitement antirétroviral chez un patient en succès thérapeutique, et ces stratégies ne sont pas recommandées. Il existe cependant deux types de situations où une interruption de traitement peut se discuter.

Chez les patients en succès d'un traitement antirétroviral entrepris à une époque où il était recommandé de débiter un traitement antirétroviral très tôt dans l'histoire naturelle de l'infection par le VIH (deuxième moitié des années 1990), un essai a montré qu'il était possible d'interrompre de façon prolongée le traitement antirétroviral chez une grande proportion de ces patients sans que les lymphocytes CD4 descendent au-dessous de $350/\text{mm}^3$ [76]. L'un des facteurs prédictifs de la durée de l'interruption du traitement était l'ADN proviral.

Certains patients peuvent éprouver le besoin d'interrompre transitoirement leur traitement, pour diverses raisons (retour au pays de patients migrants, séjour dans certains pays, pour tester l'hypothèse de la responsabilité du traitement antirétroviral dans certains signes généraux comme une fatigue inexplicée...). Il est actuellement recommandé d'éviter d'interrompre un traitement antirétroviral ; cependant, plutôt que de laisser le patient prendre seul la décision d'interrompre son traitement, il est préférable de l'accompagner médicalement, avec les points de repère suivants :

- rappeler les risques de l'interruption de traitement et la nécessité d'un renforcement des mesures de prévention de la transmission sexuelle du VIH ;
- éviter une interruption de traitement si le nadir de CD4 était inférieur à $250/\text{mm}^3$ [77-81] (AIIa) ;
- prévoir une durée d'interruption la plus courte possible (AIII) ;
- réaliser une interruption de tout le traitement antirétroviral ;
- si le traitement utilisé comporte un INNTI, proposer son remplacement par un IP/r avant l'interruption (AIII). Si cela ne peut être envisagé, l'INNTI doit être arrêté environ 2 semaines avant les INTI (AIII) ;
- programmer une surveillance des lymphocytes CD4 et prévoir une reprise de traitement dès que leur nombre devient inférieur à $350/\text{mm}^3$ [82] (AIII).

Retrait du ritonavir dans un traitement avec atazanavir

Dans certaines situations (hyperbilirubinémie importante avec ictère, concentrations plasmatiques d'atazanavir élevées, hyperlipidémie), on peut envisager d'interrompre l'administration du ritonavir, à condition d'utiliser une dose d'atazanavir de 400 mg/j et de vérifier que les concentrations résiduelles d'atazanavir restent satisfaisantes.

Dissociation immunovirologique

Chez les patients ayant une charge virale contrôlée avec une restauration immunitaire partielle (taux de lymphocytes CD4 $< 200/\text{mm}^3$) malgré un traitement antirétroviral efficace depuis au moins 6 mois, l'utilisation de l'interleukine 2, n'est plus recommandée (voir Chapitre 17).

PRISE EN CHARGE DES SITUATIONS D'ÉCHEC VIROLOGIQUE

L'objectif d'un traitement antirétroviral, quelle que soit la situation (première ligne, lignes ultérieures, y compris après multi-échecs) doit être l'obtention et le maintien d'une charge virale plasmatique inférieure à 50 copies/ml.

Définitions

Que ce soit après l'introduction d'un premier traitement ou d'un traitement ultérieur, on distingue :

- la non-réponse au traitement, définie par une réduction de la charge virale un mois après l'initiation du traitement de moins de $2 \log_{10}$ copies/ml s'il s'agit du premier traitement, ou de moins de $1 \log_{10}$ copies/ml s'il s'agit d'un traitement prescrit en situation d'échec virologique ;
- l'échec primaire, défini par la persistance d'une charge virale détectable (> 50 copies/ml) 6 mois après l'instauration du premier traitement ;
- l'échec secondaire, correspondant à un rebond de la charge virale à plus de 50 copies/ml après une période de succès virologique, confirmé sur deux prélèvements consécutifs.

Il convient de distinguer l'échec virologique de deux situations bien différentes :

- un arrêt de traitement ;
- un « blip » de la charge virale, qui correspond à une virémie transitoire de faible amplitude (détection d'une charge virale comprise entre 50 et 1 000 copies/ml sur un prélèvement, le prélèvement de contrôle réalisé dans les meilleurs délais retrouvant une charge virale inférieure à 50 copies/ml). Ce blip, parfois expliqué par la sensibilité de la technique de détection, correspond habituellement à un accident répliatif ponctuel souvent secondaire à un épisode de moindre observance [83-85] ou à un épisode infectieux intercurrent [86]. Son caractère isolé ou répété, chez un patient en première ligne de traitement, n'a pas de conséquence en termes de risque d'échec virologique ultérieur ou d'évolution des CD4 [84]. Hormis la vérification de la charge virale, un blip chez un patient dont la charge virale était confirmée antérieurement à moins de 50 copies/ml ne doit conduire à aucune autre intervention qu'un renforcement de l'observance, si nécessaire (BIIb).

Conséquences de l'échec virologique et indications de changement de traitement

L'échec virologique, lorsqu'il perdure, expose au risque d'accumulation de mutations de résistance [87, 88], y compris dans les sanctuaires [89], d'enrichissement de la population virale en virus de tropisme non-R5, de détérioration immunologique [80, 81, 83] et de progression clinique [84, 90].

L'ensemble de ces éléments conduit à recommander une intervention thérapeutique rapide en cas d'échec virologique, lorsque la charge virale est supérieure à 500 copies/ml (AIII), et ce quel que soit le niveau de lymphocytes CD4 (BIII). Bien qu'on ne dispose pas de données aussi démonstratives dans les situations d'échec « modéré » (charge virale confirmée comprise entre 50 et 500 copies/ml), il est également recommandé de modifier le traitement ou de le renforcer dans cette situation (BIII).

Changement de traitement en cas d'échec virologique

Principes généraux

Afin de choisir de manière optimale la nouvelle association d'antirétroviraux, il convient d'analyser l'échec virologique :

- évaluation de l'observance en portant une attention particulière aux facteurs associés à des difficultés d'observance [92], tels que syndrome dépressif, alcoolisme, conditions sociales précaires, troubles des fonctions cognitives [92] ;
- recherche d'effets indésirables, notamment des troubles digestifs, une asthénie, des modifications corporelles, fréquemment associés à une rupture d'observance ;
- interrogatoire sur l'ensemble des médicaments pris par le patient, prescrits ou non, en recherchant de possibles interactions médicamenteuses, en particulier les modificateurs du pH gastrique avec certains IP/r ;
- dosage plasmatique des concentrations résiduelles d'INNTI et/ou d'IP/r, surtout si l'on évoque un défaut d'observance, une interaction médicamenteuse ou une intolérance ;
- historique complet des antirétroviraux pris par le patient depuis le premier traitement, en repérant les intolérances graves ;
- test génotypique de résistance réalisé sous le traitement ayant entraîné l'échec virologique (AI) et interprété selon les dernières recommandations du groupe AC11 de l'ANRS (<http://www.hivfrenchresistance.org>).

Il n'y a pas d'indication à réaliser un test phénotypique de résistance, quels que soient la méthodologie ou le système d'interprétation proposé (AIII). Il est nécessaire de prendre en compte les données de l'ensemble des génotypes de résistance réalisés chez le patient. Il existe, en effet, un archivage cellulaire des mutations, avec un risque de réapparition rapide de certaines mutations en cas d'administration d'un traitement suboptimal. Si un patient a un historique d'échec virologique sous un traitement comportant l'efavirenz ou la névirapine, il faut considérer qu'il existe une résistance à l'efavirenz et à la névirapine, même si l'on ne dispose pas des résultats d'un test génotypique de résistance. Il peut parfois être utile de demander la réalisation, sur un (des) échantillon(s) antérieur(s) de plasma stocké(s), d'un test génotypique de résistance et de dosages pharmacologiques, surtout pour les IP/r, éventuellement pour les INNTI. Les génotypes antérieurs doivent être impérativement réinterprétés au vu de l'algorithme le plus récent de l'AC11 de l'ANRS ;

- niveau de la charge virale. La probabilité d'obtention d'une charge virale inférieure à 50 copies/ml avec le nouveau traitement est d'autant plus élevée que la charge virale lors du changement est faible (AI).

Conduite à tenir selon la situation d'échec virologique

Non-réponse au traitement initial

Elle correspond dans la grande majorité des cas à un défaut d'observance, ce qui nécessite une intervention corrective, en fonction des facteurs associés identifiés. Il est toutefois souhaitable de vérifier :

- que le schéma prescrit est optimal (absence de mutations de résistance sur le test génotypique préthérapeutique). Ce dernier doit être réinterprété avec l'algorithme le plus récent du groupe AC11 de l'ANRS ;
- l'absence de troubles d'absorption ou d'interférence pharmacologique, notamment médicamenteuse, en s'aidant de dosages des antirétroviraux. Un ajustement des doses et/ou une adaptation et/ou une modification des traitements associés, avec contrôle par de nouveaux dosages, peuvent s'avérer utiles.

Une modification du traitement antirétroviral peut également se discuter.

Dans les autres situations (échec primaire ou secondaire), l'attitude thérapeutique est fondée sur les résultats du test génotypique de résistance

- *Première situation : le test génotypique ne met pas en évidence de mutation(s) de résistance.* Il s'agit avant tout d'un défaut d'observance, nécessitant, après analyse des causes d'inobservance, un travail d'éducation thérapeutique et d'aide à l'observance. Il faut insister particulièrement sur la prise en charge d'un syndrome dépressif, d'un alcoolisme et sur la

prise en charge psychosociale. Un changement de traitement ne constitue pas la réponse la plus appropriée dans ces situations d'inobservance [89]. Toutefois, si l'inobservance est liée à des effets indésirables, le changement de traitement peut améliorer l'observance.

Tout changement de traitement dans ce contexte (absence de mutations sur le test génotypique de résistance) doit tenir compte de l'historique des génotypes antérieurs (s'ils sont disponibles), des éventuels échecs virologiques antérieurs et de la tolérance, afin d'éviter de remplacer par une ou des molécules insuffisamment actives ou mal tolérées.

• *Deuxième situation : le test génotypique met en évidence des mutations de résistance.*

Le choix du nouveau traitement doit prendre en compte toutes les données disponibles :

– ensemble des tests génotypiques de résistance disponibles (actuel et antérieurs), interprétés avec l'algorithme le plus récent de l'AC11 de l'ANRS. Il convient de tenir compte de l'ensemble des mutations, sur l'ensemble des génotypes disponibles ;

– historique du traitement antirétroviral ;

– tolérance et toxicité des différents antirétroviraux reçus ;

– charge virale plasmatique et nombre de lymphocytes CD4.

Une réunion multidisciplinaire associant au moins clinicien(s), virologue(s) et pharmacologue(s) est souhaitable pour faciliter l'orientation du nouveau traitement et les modalités du suivi ultérieur (dosages notamment).

La réalisation d'interruptions thérapeutiques n'est pas recommandée, quelle que soit la situation immunovirologique [93, 94].

La situation optimale est celle où l'on peut construire un schéma thérapeutique comportant deux ou, de préférence, trois médicaments actifs [95-98].

Peut être considéré comme actif un antirétroviral : a) appartenant à une classe non encore utilisée ; b) appartenant à une classe déjà utilisée mais pour lequel le(s) génotype(s) de résistance actuel (et antérieurs) montre(nt) l'absence de résistance certaine ou de résistance possible à cet antirétroviral.

Le groupe d'experts considère que l'objectif idéal de trois molécules actives doit être d'autant plus recherché que la charge virale est élevée. Si elle est modérément élevée (< 10 000-30 000 copies/ml), l'utilisation de deux molécules pleinement actives peut être suffisante pour l'obtention d'une suppression virologique maximale (CV < 50 copies/ml).

Dans tous les cas, un contrôle précoce (un mois après) de la charge virale et de la tolérance sous le nouveau traitement est nécessaire, le délai pour l'obtention d'une charge virale indétectable dépendant du niveau de charge virale au changement de traitement.

Ainsi, parmi les IP/r, en présence de mutation(s) majeure(s) sur la protéase, il convient de sélectionner un IP/r pour lequel le génotype montre une sensibilité.

Parmi les INNTI, l'étravirine reste fréquemment active malgré une résistance à l'efavirenz et/ou à la névirapine.

Pour les INTI, la présence de plus de trois ou quatre TAM, outre qu'elle entraîne une résistance à la zidovudine, la stavudine et la didanosine, diminue de manière notable l'activité de l'abacavir et celle du ténofovir. Le maintien d'une combinaison d'INTI en cas de multirésistance à cette classe d'antirétroviraux ne se justifie probablement plus, lorsque d'autres antirétroviraux pleinement actifs sont disponibles. Toutefois, tous les essais cliniques réalisés avec les nouveaux antirétroviraux au cours de la période 2002-2007 ont comporté un traitement optimisé avec INTI, suggérant leur possible contribution à l'efficacité observée. La décision du maintien ou non d'INTI doit reposer sur le bénéfice potentiel (activité résiduelle, fitness, peu de comprimé[s] supplémentaire[s]) et le risque (toxique essentiellement). Des essais cliniques sont en cours pour évaluer les combinaisons des nouveaux antirétroviraux dans l'échec virologique, sans ou avec INTI additionnels maintenus.

Le cas particulier de la mutation M184V, associée à la résistance à lamivudine/emtricitabine, mérite une mention particulière. Compte tenu de leur excellente tolérance et de leur facilité d'utilisation, le maintien de l'une ou l'autre de ces molécules, en présence de la mutation

M184V, peut être envisagé, non pas dans un but de renforcement de l'activité antivirale du nouveau traitement, mais de maintien d'une capacité répliquative virale diminuée.

Le raltégravir doit être considéré comme un antirétroviral pleinement actif chez tous les patients naïfs pour la classe des inhibiteurs d'intégrase. En raison d'un risque élevé (> 80 p. 100) d'émergence de mutations de résistance en cas d'échec virologique, l'association au raltégravir d'au moins un, voire deux, antirétroviraux actifs est impérative.

L'enfuvirtide doit être considéré comme un antirétroviral pleinement actif chez tous les patients naïfs pour la classe des inhibiteurs de fusion. L'inconvénient de l'administration biquotidienne et sous-cutanée de cet antirétroviral conduit à le proposer uniquement dans les situations où il n'y a pas de possibilité d'avoir par ailleurs trois molécules pleinement actives et/ou pour renforcer initialement, pour une durée à déterminer au cas par cas, le nouveau traitement antirétroviral lorsque celui-ci comporte une ou deux molécules vis-à-vis desquelles sont mises en évidence des mutations de résistance, même si l'algorithme génotypique considère qu'il existe une sensibilité de cette (ou ces) molécule(s).

L'utilisation du maraviroc nécessite qu'un test de tropisme démontre l'absence de virus de tropisme non-R5 (voir Chapitre 13).

Les essais thérapeutiques les plus récents réalisés avec les nouvelles molécules ont mis en évidence des taux de succès virologique (CV < 50 copies/ml) proches de ceux obtenus chez les patients en première ligne de traitement (70-75 p. 100) [Cooper DA, CROI 2008, Abs. 788 ; Steigbigel R, CROI 2008, Abs.789 ; Hardy D, CROI 2008, Abs. 792 ; Haubrich R, CROI 2008, Abs. 790 ; Johnson M, CROI 2008, Abs. 791].

En pratique, le nouveau schéma thérapeutique comportera en règle générale :

- un IP/r sélectionné au vu du génotype actuel et des antécédents thérapeutiques et génotypiques ; et

- soit un antirétroviral d'une nouvelle classe thérapeutique non antérieurement reçue par le patient et au moins un autre antirétroviral actif appartenant ou non à une classe déjà reçue ;

- soit au moins deux autres antirétroviraux actifs appartenant ou non à une classe déjà reçue.

L'association de deux IP/r n'est pas recommandée (AII).

Il n'est pas non plus recommandé d'« épargner » des antirétroviraux pour une utilisation ultérieure, mais de sélectionner les molécules ayant une activité prévisible certaine ou hautement probable, en tenant compte du risque d'interactions médicamenteuses et en respectant les contre-indications et ou les adaptations posologiques nécessaires.

L'amélioration de la démarche d'analyse et de prise en charge des situations d'échec virologique, et l'arsenal thérapeutique disponible en 2008, ainsi qu'une meilleure gestion des premiers échecs ont conduit à limiter considérablement les situations de multi-échecs virologiques.

Si l'évaluation amène à considérer qu'aucun ou au maximum un médicament est actif, il paraît dans la majorité des cas préférable d'éviter d'utiliser la seule molécule active restante, même si elle appartient à une classe non encore utilisée. Cette situation devient et doit être de plus en plus exceptionnelle. Le recours à une « consultation spécialisée de prise en charge de l'échec », dans un centre de référence, est souhaitable avec, si possible, l'inclusion du patient dans un essai thérapeutique proposant des molécules nouvelles ou des molécules de nouvelles classes. Chaque COREVIH devrait organiser ces consultations, pour y référer les patients en multi-échec.

Si le taux de lymphocytes CD4 est supérieur à 200/mm³, et que le génotype montre une résistance à l'ensemble des médicaments prescrits, il est recommandé de ne pas modifier le traitement, en surveillant le taux de lymphocytes CD4, la survenue de manifestations cliniques et en pesant le risque de voir s'accumuler des mutations de résistance supplémentaires, surtout dans la classe des IP/r.

Si le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm³, avec un risque de progression clinique, le maximum doit être fait pour optimiser le traitement, en recyclant les molécules déjà utilisées et en les associant. Il faut pour cela considérer l'ensemble des médicaments déjà utilisés ou supposés d'activité limitée, en tenant compte des problèmes de toxicité et d'interactions, en maintenant les molécules ayant une activité résiduelle ou diminuant la capacité répliquative (lamivudine, emtricitabine, didanosine) [99]. Cette stratégie n'est toutefois pas parfaitement évaluée (CIII). Il est conseillé d'adapter les doses des IP/r aux dosages plasmatiques, dans la limite des concentrations considérées comme gardant une activité sur des souches multirésistantes (selon le concept de GIQ, voir Chapitre 13) [100]. Chez ces patients, le maintien d'une charge virale inférieure à 10 000 copies/ml est associé à un moindre risque de progression ou de décès, ou de chute des CD4 [90, 101].

Cette attitude de recyclage/optimisation avec les molécules existantes doit être comprise du patient. Elle peut permettre de « gagner du temps » pour bénéficier ultérieurement d'un nouveau schéma thérapeutique comportant deux molécules actives, si leur développement se fait dans les délais prévisibles.

Il convient dans tous les cas de mettre en balance d'un côté le bénéfique, même marginal, du maintien d'un traitement antirétroviral non optimal qui permet de limiter la réplication et de diminuer la capacité répliquative, et de l'autre côté le risque d'accumulation de mutations de résistance qui pourrait compromettre encore plus la « construction » d'un schéma thérapeutique actif lorsque de nouvelles molécules seront disponibles.

• *Troisième situation : le test génotypique n'est pas réalisable (pour des raisons techniques, en particulier lorsque la charge virale plasmatique est basse)*. Bien qu'on ne dispose pas de données robustes dans les situations d'échec « modéré » (charge virale confirmée comprise entre 50 et 500 copies/ml), il est recommandé de modifier le traitement en tenant compte du traitement en cours (en particulier l'utilisation d'INNTI), de l'historique antirétroviral et des résistances possibles, par exemple en changeant un INNTI pour un IP/r.

Chez les patients en échec sous INNTI, le maintien de la névirapine et/ou de l'efavirenz expose à une accumulation de mutations de résistance aux INNTI, pouvant compromettre l'activité ultérieure de l'étravirine.

Il n'y a pas d'indication à intensifier le traitement antirétroviral.

MÉDICAMENTS ANTIRÉTROVIRAUX EN DÉVELOPPEMENT EN 2008

L'étravirine, non évaluée de façon satisfaisante chez les patients naïfs, doit être réservée aux traitements des situations d'échec virologique.

La rilpivirine (TMC278), INNTI en monoprise quotidienne, a été évaluée chez le patient naïf à la dose de 25 mg/j. La rilpivirine se compare favorablement à l'efavirenz dans une étude de phase II, tant en termes immunovirologiques qu'en termes de tolérance lipidique [Pozniak A, CROI 2007, Abs. 144LB ; Pozniak A, EACS 2007, Abs. P9.2/05].

L'apricitabine, INNTI en deux prises quotidiennes, est en cours de développement chez les patients avec résistance à la lamivudine et à l'emtricitabine.

L'elvitgravir est un inhibiteur d'intégrase dont l'administration en monoprise quotidienne nécessite la co-administration d'une faible dose de ritonavir. Les études de phase II/III sont en cours.

Des études de phase III sont en cours sur le vicriviroc, inhibiteur du co-récepteur CCR5.

Des informations sur les médicaments non encore commercialisés et éventuellement accessibles dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) peuvent être obtenues sur le site internet de l'afssaps (<http://afssaps.sante.fr>).

Points forts

- La mise en route d'un traitement antirétroviral doit être préparée par un travail multidisciplinaire pour optimiser l'adhésion au traitement (AIII).
- L'objectif du traitement antirétroviral est d'atteindre et de maintenir une charge virale indétectable (< 50 copies/ml) et un chiffre de CD4 supérieur à 500/mm³ (A).
- Il n'y a pas de bénéfice à arrêter un traitement antirétroviral (Alla).
- La persistance d'une réplication virale sous traitement expose au risque d'accumulation de mutations de résistance, ce qui diminue les chances d'efficacité du traitement ultérieur (AIIb) et a un impact négatif sur les CD4 (Alla).
- Les situations d'échec virologique doivent faire l'objet de discussions pluridisciplinaires (AIII). L'avis d'une équipe expérimentée VIH est indispensable dans les situations où les options thérapeutiques apparaissent limitées (AIII).

Le groupe d'expert recommande :

- *En ce qui concerne le premier traitement antirétroviral :*
 - de réaliser un test génotypique de résistance lors du diagnostic de l'infection par le VIH et de fonder le choix du premier traitement en tenant compte de ces données (Alla) ;
 - chez les patients symptomatiques (infection opportuniste en dehors de la tuberculose, autre affection de la catégorie C ou symptômes marqués ou récidivants de la catégorie B de la classification CDC 1993, incluant une néphropathie liée au VIH), de débiter un traitement antirétroviral dans les 2 semaines, en tenant compte du traitement de l'infection opportuniste et des interactions éventuelles (Ala) ;
 - chez les patients asymptomatiques ayant moins de 200 CD4/mm³, de débiter sans délai un traitement antirétroviral associé à une prophylaxie des infections opportunistes (Ala) ;
 - chez les patients asymptomatiques ayant un nombre de CD4 compris entre 200 et 500/mm³ : a) de débiter un traitement antirétroviral dès que le taux de CD4 atteint 350/mm³ (Alla) et de ne le différer que s'il existe des arguments individuels (BIb) ; b) de considérer l'initiation d'un traitement antirétroviral chez les patients ayant un nombre de CD4 supérieur à 350/mm³ lorsque la charge virale est supérieure à 100 000 copies /ml (Alla), lorsque la baisse des CD4 est rapide ou lorsque le pourcentage de CD4 est inférieur à 15 p. 100, en cas de co-infection par le VHC ou par le VHB, en cas de néphropathies liées au VIH, chez les sujets de plus de 50 ans et/ou ayant des facteurs de risque cardiovasculaires ;
 - chez les patients asymptomatiques ayant un nombre de CD4 supérieur à 500/mm³, de ne pas introduire de traitement antirétroviral, sauf cas particulier, en l'absence de données suffisantes (CIII) ;
 - de recourir à l'une des deux options de trithérapie suivantes : 2 INTI + 1 IP/r ou 2 INTI + 1 INNTI (Ala) : a) si trithérapie avec IP/r : (abacavir ou ténofovir) + (emtricitabine ou lamivudine) + (atazanavir/r ou fosamprénavir/r ou lopinavir/r) (Ala) ; b) si trithérapie avec INNTI : (abacavir ou didanosine ou ténofovir) + (emtricitabine ou lamivudine) + efavirenz (Ala) ;
 - de ne prescrire l'abacavir que chez des patients négatifs pour l'allèle HLA-B57*01 (Ala).
- *En ce qui concerne la gestion d'un premier traitement efficace :*
 - de n'envisager un changement de traitement que lorsque la charge virale est inférieure à 50 copies/ml depuis au moins 6 mois (AIII), et de ne pas incorporer dans un traitement de substitution de médicament connu pour avoir déjà entraîné un effet indésirable ou vis-à-vis duquel une résistance est documentée (Ala) ;

- si la modification d'une première trithérapie avec IP/r efficace est souhaitée, pour des raisons de tolérance et/ou d'observance : a) d'envisager une association de 2 INTI + 1 INNTI, active sur le plan virologique et susceptible d'améliorer les paramètres lipidiques (Ala) ; b) de ne pas utiliser une association de 3 INTI chez des patients ayant des antécédents d'échec à des traitements comprenant des INTI (Ala). Cela ne peut être envisagé, au cas par cas, que chez des patients n'ayant jamais eu d'échec thérapeutique antérieur, lorsque les avantages escomptés semblent l'emporter sur le risque de moindre puissance antirétrovirale (Bla) ; c) de ne pas utiliser l'association d'un INNTI et d'un IP/r (Ala) ;
- de ne pas avoir recours aux traitements intermittents (Ala).
- En ce qui concerne les situations d'échec virologique :
 - quelle que soit la situation d'échec (première ligne, lignes ultérieures, y compris après multi-échecs) de viser l'objectif d'atteindre et de maintenir une charge virale plasmatique inférieure à 50 copies/ml (AIII) ;
 - d'analyser l'échec en évaluant la situation clinique, le niveau de CD4 et de la charge virale, l'observance, la tolérance et les interactions médicamenteuses possibles (AIII) ;
 - de prendre en compte l'historique thérapeutique pour optimiser le choix du nouveau traitement antirétroviral et de réaliser un test génotypique sous traitement (Alla). Les résultats d'éventuels tests antérieurs (AIII) et, lorsqu'ils sont disponibles, de dosages pharmacologiques seront également pris en compte (BIII) ;
 - d'associer au moins deux nouveaux médicaments actifs, dont idéalement l'un appartenant à une classe thérapeutique non encore utilisée (Alla) ;
 - lorsqu'au plus un médicament reste actif et que le nombre de CD4 est inférieur à 200/mm³, de tenter d'optimiser le traitement avec les médicaments en cours ou déjà utilisés, en augmentant éventuellement les doses d'IP et en s'aidant de dosages pharmacologiques (AIII) ;
 - de ne pas interrompre le traitement, pour quelque durée que ce soit (Ala).

BIBLIOGRAPHIE

1. PORCO TC, MARTIN JN, PAGE-SHAFFER KA et al. Decline in HIV infectivity following the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2004, 18 : 81-88.
2. YAMASHITA TE, PHAIR JP, MUNOZ A et al. Immunologic and virologic response to highly active antiretroviral therapy in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS*, 2001, 15 : 735-746.
3. MOORE RD, KERULY JC, GEBB KA, LUCAS GM. An improvement in virologic response to highly active antiretroviral therapy in clinical practice from 1996 through 2002. *J AIDS*, 2005, 39 : 195-198.
4. GARCIA F, DE LAZZARI E, PLANA M et al. Long-term CD4+ T-cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4+ T-cell count. *J AIDS*, 2004, 36 : 702-713.
5. HAMMER SM, SQUIRES KE, HUGHES MD et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus didanosine in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med*, 1997, 337 : 725-733.
6. CAMERON DW, HEATH-CHIOZZI M, DANNER S et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet*, 1998, 351 : 543-549.
7. LANOY E, MARY-KRAUSE M, TATTEVIN P et al. Frequency, determinants and consequences of delayed access to care for HIV infection in France. *Antivir Ther*, 2007, 12 : 89-96.

8. EGGER M, MAY M, CHÈNE G et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy : a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*, 2002, *360* : 119-129.
9. CHÈNE G, STERNE JA, MAY M et al. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy : analysis of prospective studies. *Lancet*, 2003, *362* : 679-686.
10. SHELBURNE SA, VISNEGARWALA F, DARICOURT J et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2005, *19* : 399-406.
11. MAY M, STERNE JA, SABIN C et al. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART : collaborative analysis of prospective studies. *AIDS*, 2007, *31* : 1185-1197.
12. EL-SADR WM, LUNDGREN JD, NEATON JD et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*, 2006, *355* : 2283-2296.
13. PALELLA FJ, DELORIA-KNOLL M, CHMIEL JS et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med*, 2003, *138* : 620-626.
14. MOORE RD, KERULY JC. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin Infect Dis*, 2007, *44* : 441-446.
15. BAKER JV, PENG G, RAPKIN J et al. CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection [in process citation]. *AIDS*, 2008, *22* : 841-888.
16. BRAITHWAITE RS, ROBERTS MS, CHANG CC et al. Influence of alternative thresholds for initiating HIV treatment on quality-adjusted life expectancy : a decision model. *Ann Intern Med*, 2008, *148* : 178-185.
17. MOORE D, HOGG R, YIP B et al. Baseline CD4 percentage is predictive of survival in patients starting antiretroviral therapy, including those with CD4 cell counts between 200 and 350 cells/ml. 12th CROI, Boston, 2005, abstract 589.
18. PHAIR JP, MELLORS JW, DETELS R et al. Virologic and immunologic values allowing safe deferral of antiretroviral therapy. *AIDS*, 2002, *16* : 2455-2459.
19. WOOD E, HOGG RS, YIP B et al. Higher baseline levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA are associated with increased mortality after initiation of triple-drug antiretroviral therapy. *J Infect Dis*, 2003, *18* : 1421-1425.
20. ATTA MG, GALLANT JE, RAHMAN MH et al. Antiretroviral therapy in the treatment of HIV-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, *21* : 2809-2813.
21. GEBREKRISTOS HT, MLISANA KP, KARIM QA. Patients' readiness to start highly active antiretroviral treatment for HIV. *Br Med J*, 2005, *331* : 772-775.
22. WOOD E, HOGG RS, YIP B et al. Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to 0.350 × 10⁹ cells/L. *Ann Intern Med*, 2003, *139* : 810-816.
23. ANASTOS K, BARRON Y, COHEN MH et al. The prognostic importance of changes in CD4+ cell count and HIV-1 RNA level in women after initiating highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med*, 2004, *140* : 256-264.
24. CARRIERI MP, RAFFI F, LEWDEN C et al. Impact of early versus late adherence to highly active antiretroviral therapy on immuno-virological response : a 3-year follow-up study. *Antivir Ther*, 2003, *8* : 585-594.
25. PARSONS JT, ROSOF E, PUNZALAN JC, DI MARIA L. Integration of motivational interviewing and cognitive behavioral therapy to improve HIV medication adherence and reduce substance use among HIV-positive men and women : results of a pilot project. *AIDS Patient Care STDs*, 2005, *19* : 31-39.
26. COTE JK, GODIN G. Efficacy of interventions in improving adherence to antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS*, 2005, *16* : 335-343.
27. BANGSBERG DR, ACOSTA EP, GUPTA R et al. Adherence-resistance relationships for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness. *AIDS*, 2006, *20* : 223-231.
28. GARDNER EM, SHARMA S, PENG G et al. Differential adherence to combination antiretroviral therapy is associated with virological failure with resistance. *AIDS*, 2008, *22* : 75-82.
29. RIDDLER SA, HAUBRICH R, DI RIENZO AG et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 2008, *358* : 2095-2106.
30. VAN LETH F, PHANUPHAK P, RUXRUNGTHAM K et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine : a randomised open-label trial, the 2NN study. *Lancet*, 2004, *363* : 1253-1263.
31. VAN LETH F, ANDREWS S, GRINSZTEJN B et al. The effect of baseline CD4 cell count and HIV-1 viral load on the efficacy and safety of nevirapine or efavirenz-based first-line HAART. *AIDS*, 2005, *19* : 463-471.

32. ERON J, YENI P, GATHE J et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks : a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 2006, *368* : 476-482.
33. RUANE PJ, LUBER AD, WIRE MB et al. Plasma amprenavir pharmacokinetics and tolerability following administration of 1,400 milligrams of fosamprenavir once daily in combination with either 100 or 200 milligrams of ritonavir in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, *51* : 560-565.
34. GALLANT JE, DE JESUS E, ARRIBAS JR et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med*, 2006, *354* : 251-260.
35. GALLANT JE, STASZEWSKI S, POZNIAK AL et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients : a 3-year randomized trial. *JAMA*, 2004, *292* : 191-201.
36. ARRIBAS JR, POZNIAK AL, GALLANT JE et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients : 144-week analysis. *J AIDS*, 2008, *47* : 74-78.
37. DE JESUS E, HERRERA G, TEOFILO E et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults [in process citation]. *Clin Infect Dis*, 2004, *39* : 1038-1146.
38. MOYLE GJ, DE JESUS E, CAHN P et al. Abacavir once or twice daily combined with once-daily lamivudine and efavirenz for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults : results of the Ziagen Once Daily in Antiretroviral Combination Study. *J AIDS*, 2005, *38* : 417-425.
39. MALLAL S, PHILLIPS E, CAROSI G et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*, 2008, *358* : 568-579.
40. SABIN CA, WORM SW, WEBER R et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study : a multi-cohort collaboration [in process citation]. *Lancet*, 2008, *371* : 1417-1126.
41. ROBBINS GK, DE GRUTTOLA V, SHAFER RW et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 2003, *349* : 2293-2303.
42. SAAG MS, CAHN P, RAFFI F et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients : a randomized trial. *JAMA*, 2004, *292* : 180-189.
43. MOLINA JM, FERCHAL F, RANCINAN C et al. Once-daily combination therapy with emtricitabine, didanosine, and efavirenz in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis*, 2000, *182* : 599-602.
44. GULICK RM, RIBAUDO HJ, SHIKUMA CM et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 2004, *350* : 1850-1861.
45. STASZEWSKI S, KEISER P, MONTANER J et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults : a randomized equivalence trial. *JAMA*, 2001, *285* : 1155-1163.
46. MARKOWITZ M, HILL-ZABALA C, LANG J et al. Induction with abacavir/lamivudine/zidovudine plus efavirenz for 48 weeks followed by 48-week maintenance with abacavir/lamivudine/zidovudine alone in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *J AIDS*, 2005, *39* : 257-264.
47. ORKIN C, STEBBING J, NELSON M et al. A randomized study comparing a three- and four-drug HAART regimen in first-line therapy (QUAD study). *J Antimicrob Chemother*, 2005, *55* : 246-251.
48. GULICK RM, RIBAUDO HJ, SHIKUMA CM et al. Three- vs four-drug antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV-1 infection : a randomized controlled trial. *JAMA*, 2006, *296* : 769-781.
49. DUVIVIER C, GHOSN J, ASSOUMOU L et al. Lower rate of virological suppression in naïve patients initiating HAART with NRTI-sparing regimen compared to standard NRTI-containing regimen : results from Hippocampe-ANRS 121 Trial. 10th EACS, Dublin, 2005, abstract PS 1/3.
50. DELFRAISSY JF, FLANDRE P, DELAUGERRE C et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. *AIDS*, 2008, *22* : 385-393.
51. SHAFER RW, SMEATON LM, ROBBINS GK et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 2003, *349* : 2304-2315.
52. YENI P, COOPER DA, ABULKER JP et al. Virological and immunological outcomes at 3 years after starting antiretroviral therapy with regimens containing non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, protease inhibitor, or both in INITIO : open-label randomised trial. *Lancet*, 2006, *368* : 287-298.
53. MACARTHUR RD, NOVAK RM, PENG G et al. A comparison of three highly active antiretroviral treatment strategies consisting of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors, or both in the presence of nucleoside reverse transcriptase inhibitors as initial therapy (CPCRA 058 FIRST Study) : a long-term randomised trial. *Lancet*, 2006, *368* : 2125-2135.

54. ARRANZ CASO JA, LOPEZ JC, SANTOS I et al. A randomized controlled trial investigating the efficacy and safety of switching from a protease inhibitor to nevirapine in patients with undetectable viral load [in process citation]. *HIV Med*, 2005, 6 : 353-339.
55. CALZA L, MANFREDI R, COLANGELI V et al. Substitution of nevirapine or efavirenz for protease inhibitor versus lipid-lowering therapy for the management of dyslipidaemia. *AIDS*, 2005, 19 : 1051-1058.
56. MOLINA JM, JOURNOT V, MORAND-JOUBERT L et al. Simplification therapy with once-daily emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-1-infected adults with viral suppression receiving a protease inhibitor-based regimen : a randomized trial. *J Infect Dis*, 2005, 191 : 830-839.
57. VAN LETH F, PHANUPHAK P, STROES E et al. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naïve patients infected with HIV-1. *PLoS Med*, 2004, 1 : e19.
58. PARIENTI JJ, MASSARI V, REY D et al. Efavirenz to nevirapine switch in HIV-1-infected patients with dyslipidemia : a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis*, 2007, 49 : 263-266.
59. WIT FW, KESSELRING AM, GRAS L et al. Discontinuation of nevirapine because of hypersensitivity reactions in patients with prior treatment experience, compared with treatment-naïve patients : the ATHENA cohort study [in process citation]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46 : 933-940.
60. MOCROFT A, STASZEWSKI S, WEBER R et al. Risk of discontinuation of nevirapine due to toxicities in antiretroviral-naïve and -experienced HIV-infected patients with high and low CD4+ T-cell counts. *Antivir Ther*, 2007, 12 : 325-333.
61. CLUMECK N, GOEBEL F, ROZENBAUM W et al. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. *AIDS*, 2001, 15 : 1517-1526.
62. BUCHER HC, KOFLER A, NUESCH R et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of simplified versus continued protease inhibitor-based antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients. *AIDS*, 2003, 17 : 2451-2459.
63. BONJOCH A, PAREDES R, GALVEZ J et al. Antiretroviral treatment simplification with 3 NRTIs or 2 NRTIs plus nevirapine in HIV-1-infected patients treated with successful first-line HAART. *J AIDS*, 2005, 39 : 313-316.
64. OPRAVIL M, HIRSCHL B, LAZZARIN A et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*, 2002, 185 : 1251-1260.
65. MARTINEZ E, ARNAIZ JA, PODZAMCZER D et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 2003, 349 : 1036-1046.
66. FISCHL MA, COLLIER AC, MUKHERJEE AL et al. Randomized open-label trial of two simplified, class-sparing regimens following a first suppressive three or four-drug regimen. *AIDS*, 2007, 21 : 325-333.
67. ARRIBAS JR, PULIDO F, DELGADO R et al. Lopinavir/ritonavir as single-drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression : 48-week results of a randomized, controlled, open-label, proof-of-concept pilot clinical trial (OK study). *J AIDS*, 2005, 40 : 280-287.
68. KAHLERT C, HUPFER M, WAGELS T et al. Ritonavir boosted indinavir treatment as a simplified maintenance "mono"-therapy for HIV infection. *AIDS*, 2004, 18 : 955-957.
69. CAMPO RE, LALANNE R, TANNER TJ et al. Lopinavir/ritonavir maintenance monotherapy after successful viral suppression with standard highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients. *AIDS*, 2005, 19 : 447-449.
70. SWINDELLS S, DIRIENZO G, WILKIN T et al. Regimen simplification to atazanavir/ritonavir alone as maintenance antiretroviral therapy after sustained virologic suppression (ACTG 5201). *JAMA*, 2006, 296 : 806-814.
71. KARLSTROM O, JOSEPHSON F, SONNERBORG A. Early virologic rebound in a pilot trial of ritonavir-boosted atazanavir as maintenance monotherapy. *J AIDS*, 2007, 44 : 417-422.
72. PULIDO F, ARRIBAS JR, DELGADO R et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS*, 2008, 22 : F1-F9.
73. CAMERON DW, DA SILVA BA, ARRIBAS JR et al. A 96-week comparison of lopinavir-ritonavir combination therapy followed by lopinavir-ritonavir monotherapy versus efavirenz combination therapy [epub ahead of print] [record supplied by publisher]. *J Infect Dis*, 2008, 198 : 234-240.
74. GATELL J, SALMON-CERON D, LAZZARIN A et al. Efficacy and safety of atazanavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted protease inhibitor treatment regimen : the SWAN Study (A1424-097) 48-week results. *Clin Infect Dis*, 2007, 44 : 1484-1492.
75. SORIANO V, GARCIA-GASCO P, VISPO E et al. Efficacy and safety of replacing lopinavir with atazanavir in HIV-infected patients with undetectable plasma viraemia : final results of the SLOAT trial. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 61 : 200-205.

76. PIKETTY C, WEISS L, BACHIR-CHERIF S et al. Time to HAART Resume after structured treatment interruption is strongly associated with HIV DNA level in PBMC at interruption : results of the ANRS 116 SALTO trial. 16th International AIDS Conference, Toronto, Canada, 2006.
77. MAGGILO F, RIPAMONTI D, GREGIS G et al. Effect of prolonged discontinuation of successful anti-retroviral therapy on CD4 T cells : a controlled, prospective trial. *AIDS*, 2004, 18 : 439-446.
78. BOSCHI A, TINELLI C, ORTOLANI P et al. CD4+ cell-count-guided treatment interruptions in chronic HIV-infected patients with good response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2004, 18 : 2381-2389.
79. MUSSINI C, BEDINI A, BORGHI V et al. CD4 cell-monitored treatment interruption in patients with a CD4 cell count $\geq 500 \times 10^6$ cells/l. *AIDS*, 2005, 19 : 287-294.
80. PELLEGRIN I, THIEBAUT R, BLANCO P et al. Can highly active antiretroviral therapy be interrupted in patients with sustained moderate HIV RNA and ≥ 400 CD4+ cells/microl ? Impact on immunovirological parameters. *J Med Virol*, 2005, 77 : 164-172.
81. TOULSON AR, HARRIGAN R, HEATH K et al. Treatment interruption of highly active antiretroviral therapy in patients with nadir CD4 cell counts ≥ 200 cells/mm³. *J Infect Dis*, 2005, 192 : 1787-1793.
82. ANANWORANICH J, GAYET-AGERON A, LE BRAZ M et al. CD4-guided scheduled treatments interruptions compared to continuous therapy : results of the Staccato trial. *Lancet*, 2006, 368 : 459-465.
83. NETTLES RE, KIEFFER TL, KWON P et al. Intermittent HIV-1 viremia (blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA*, 2005, 293 : 817-829.
84. NEBBIA G, BOOTH C, SMITH C et al. The reproductibility and long-term impact of viral load blips on virological and immunological outcomes of first-line HAART. 10th European AIDS Conference (EACS), Dublin, 2005, abstract PS 3/5.
85. PODSADECKI TJ, VRIJENS BC, TOUSSET EP et al. Decreased adherence to antiretroviral therapy observed prior to transient human immunodeficiency virus type 1 viremia. *J Infect Dis*, 2007, 196 : 1773-1778.
86. JONES LE, PERELSON AS. Transient viremia, plasma viral load, and reservoir replenishment in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. *J AIDS*, 2007, 45 : 483-493.
87. WOOD E, YIP B, HOGG RS et al. Full suppression of viral load is needed to achieve an optimal CD4 cell count response among patients on triple drug antiretroviral therapy. *AIDS*, 2000, 14 : 1955-1960.
88. DEEKS SG, BARBOUR JD, MARTIN JN et al. Sustained CD4+ T cell response after virologic failure of protease inhibitor-based regimens in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*, 2000, 181 : 946-953.
89. LE MOING V, CHÈNE G, LEPORTE C et al. Impact of discontinuation of initial protease inhibitor therapy on further virological response in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis*, 2002, 34 : 239-247.
90. MURRI R, LEPRI AC, CICCONE P et al. Is moderate HIV viremia associated with a higher risk of clinical progression in HIV-infected people treated with highly active antiretroviral therapy : evidence from the Italian cohort of antiretroviral-naïve patients study. *J AIDS*, 2006, 41 : 23-30.
91. DURAN S, SAVES M, SPIRE B et al. Failure to maintain long-term adherence to highly active antiretroviral therapy : the role of lipodystrophy. *AIDS*, 2001, 15 : 2441-2444.
92. CARRIERI P, CAILLETON V, LE MOING V et al. The dynamic of adherence to highly active antiretroviral therapy : results from the French National APROCO cohort. *J AIDS*, 2001, 28 : 232-239.
93. LAWRENCE J, MAYERS DL, HULLSIEK KH et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*, 2003, 349 : 837-846.
94. GHOSN J, WIRDEN M, KTORZA N et al. No benefit of a structured treatment interruption based on genotypic resistance in heavily pretreated HIV-infected patients. *AIDS*, 2005, 19 : 1643-1647.
95. HAMMER SM, VAIDA F, BENNETT KK et al. Dual vs single protease inhibitor therapy following antiretroviral treatment failure : a randomized trial. *JAMA*, 2002, 288 : 169-180.
96. BENSON CA, DEEKS SG, BRUN SC et al. Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in human immunodeficiency virus type 1-infected protease inhibitor-experienced patients. *J Infect Dis*, 2002, 185 : 599-607.
97. LALEZARI JP, HENRY K, O'HEARN M et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med*, 2003, 348 : 2175-2185.
98. LAZZARIN A, CLOTET B, COOPER D et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med*, 2003, 348 : 2186-2195.

99. CASTAGNA A, DANISE A, MENZO S et al. Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus : a randomized pilot study (E-184V study) [in process citation]. *AIDS*, 2006, 20 : 795-303.
100. MOLINA JM, MARCELIN AG, PAVIE J et al. Didanosine in HIV-1-infected patients experiencing failure of antiretroviral therapy : a randomized placebo-controlled trial. *J Infect Dis*, 2005, 191 : 840-847.
101. LEDERGERBER B, LUNDGREN JD, WALKER AS et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet*, 2004, 364 : 51-62.

6

Suivi de l'adulte infecté par le VIH

La mise en évidence chez une personne adulte d'une infection par le VIH recouvre des situations diverses allant du dépistage d'une infection récente asymptomatique à la prise de risque d'un Sida inaugural chez un migrant en situation précaire. La prise en charge initiale et le suivi de l'adulte infecté par le VIH doivent ainsi tenir compte de problématiques multiples, incluant des préoccupations d'ordre médical et social. Cette approche globale nécessite une collaboration pluridisciplinaire, tant en ville qu'à l'hôpital (médecins, assistants sociaux, soignants formés à la prévention, au soutien à l'observance, pharmaciens, psychologues, soignants libéraux, travailleurs sociaux de secteur, réseaux, associations...)

Actuellement, en France, la très grande majorité des personnes atteintes par le VIH et prises en charge médicalement bénéficie ou est susceptible de bénéficier d'une multithérapie antirétrovirale. Ce traitement antirétroviral a pour objectifs le contrôle rapide et soutenu de la multiplication virale et l'obtention d'une restauration immunitaire. Le succès thérapeutique est lié à un niveau très élevé d'observance dès l'initiation du traitement, mais aussi au cours du temps. Cela justifie une préparation et un suivi du traitement dans le cadre d'une véritable éducation thérapeutique et d'un accompagnement aux soins.

Comparativement à d'autres maladies chroniques, certaines particularités liées à l'infection par le VIH doivent être soulignées :

- la complexité des thérapeutiques à poursuivre au long cours et l'impact de leurs effets indésirables ;
- la fréquence de co-morbidités, en particulier celles liées aux virus des hépatites ;
- des risques cardiovasculaires et néoplasiques majorés ;
- un vieillissement accéléré ;
- des conditions d'existence souvent précaires ;
- un contexte social souvent stigmatisant et discriminant ;
- l'impact sur la sexualité, en raison du risque de transmission sexuelle du VIH.

Depuis les recommandations 2006, plusieurs textes ayant trait à l'infection par le VIH et à sa prise en charge ont paru en France : circulaire relative aux missions des établissements de santé en matière d'éducation thérapeutique et de prévention dans le champ de la sexualité des personnes infectées par le VIH (circulaire n° 238 DGS/DHOS/2007 du 15 juin 2007) ; circulaire relative à la tarification d'un GHS (groupe homogène de séjours) au bilan de synthèse annuel (circulaire n° 415 DHOS/DGS/2007 du 19 novembre 2007) ; guide de l'affection longue durée « Infection par le VIH » de l'HAS (octobre 2007). D'autres textes issus de travaux collectifs sont en cours de préparation sur le dépistage et le diagnostic biologique de l'infection par le VIH, les missions des médecins de ville face à l'épidémie.

Dans le champ de la prévention, une prise de position de la commission fédérale suisse pour les problèmes liés au Sida a alimenté récemment la discussion sur l'impact des thérapeutiques efficaces sur le risque de transmission sexuelle du VIH.

PRISE EN CHARGE INITIALE

Objectifs de la prise en charge initiale

- La prise en charge initiale doit être globale, avec les objectifs suivants :
- établir avec le patient et éventuellement son entourage, une relation de confiance facilitant l'annonce du diagnostic, le suivi ultérieur et l'adhésion aux propositions thérapeutiques ;
 - prendre en compte les problèmes d'insertion, de couverture sociale et les problèmes psychologiques avec mise en place de mesures de soutien et d'accompagnement ;
 - apprécier le statut immunovirologique de l'infection par le VIH par le dosage des CD4 et la mesure de l'ARN VIH plasmatique, qui représentent des éléments essentiels du pronostic et du suivi ;
 - rechercher des co-morbidités et des complications, notamment infectieuses et tumorales de l'infection par le VIH et mettre en place un traitement si besoin ;
 - débiter si nécessaire un traitement préventif des infections opportunistes et un traitement antirétroviral.

Annnonce du diagnostic et conduite du bilan initial

L'annonce du diagnostic d'infection par le VIH peut être responsable d'un choc psychologique dont la prise en charge doit être assurée. L'entretien d'annonce réclame une écoute attentive et un accompagnement tenant compte des caractéristiques personnelles, sociales, culturelles et environnementales du patient.

Une information sur l'infection par le VIH, les modes de transmission et les risques d'évolution est indispensable et devra être reprise aux consultations ultérieures.

La détection d'une infection par le VIH est souvent le fait d'un médecin de ville. Ce dernier doit être en mesure d'évaluer l'urgence d'une prise en charge thérapeutique (patient symptomatique et/ou ayant des CD4 < 200/mm³) nécessitant une orientation rapide vers une équipe hospitalière spécialisée. Le bilan initial complet doit être conduit par l'équipe hospitalière spécialisée dans la prise en charge des patients infectés par le VIH, en relation avec le médecin traitant.

La découverte de la séropositivité pour le VIH doit faire l'objet d'une notification à la DDASS, dont le patient est informé.

Accès aux soins et couverture sociale

Les enquêtes épidémiologiques et sociologiques récentes ayant montré une grande fréquence des situations de précarité socio-économique chez les personnes infectées, il convient de s'assurer au plus tôt que tous les dispositifs capables de permettre l'accès aux soins sont utilisés et correctement établis.

L'infection par le VIH compte parmi les affections de longue durée (ALD) listées par l'assurance maladie et ouvre droit à une exonération du ticket modérateur. Il est donc nécessaire, dès le diagnostic posé, de prévoir l'ouverture de ces droits et d'anticiper leur renouvellement.

Dans le cas où le patient ne bénéficie pas d'une couverture sociale, il est important de rédiger un courrier d'accompagnement au CCAS ou à la CPAM demandant l'ouverture sans délai des droits à l'assurance maladie. En tout état de cause, il convient de proposer systématiquement un rendez-vous avec l'assistante sociale hospitalière et/ou une orientation vers la permanence d'accès aux soins de santé. Le chapitre 19 aborde l'ensemble des problématiques sociales.

Pour toute personne résidant de manière stable et régulière en France et sous conditions de ressources, la couverture maladie universelle (CMU) permet l'accès aux prestations d'assurance maladie. Elle peut être complétée par le CMU-C (couverture maladie universelle complémentaire). Toutefois, il faut savoir que si les bénéficiaires de l'allocation adulte handicapé (AAH) ont droit à l'assurance maladie de base au titre de leur allocation, ils sont exclus de la CMU-C et rencontrent d'importantes difficultés à avoir une assurance complémentaire pourtant indispensable, même pour les personnes en ALD (voir Chapitre 19).

Les étrangers en situation irrégulière n'ont pas accès à la Sécurité sociale mais peuvent bénéficier de l'aide médicale d'État (AME). Toutefois, et bien que cela puisse être préjudiciable en termes de santé publique, elle est soumise à une résidence de trois mois sur le territoire français et suppose une série de justificatifs parfois peu aisés à fournir pour des personnes en situation de grande précarité.

Données à recueillir et explorations initiales à réaliser chez tous les patients

Données de l'interrogatoire et de l'examen clinique

L'interrogatoire doit permettre :

- de préciser le contexte de vie : historique de la contamination, vie familiale et relationnelle, statut virologique du partenaire, désir d'enfant, activité professionnelle, conditions de ressources et de logement, couverture sociale ;
- de rechercher l'existence de facteurs de risque cardiovasculaires personnels et familiaux : tabagisme à quantifier, diabète, dyslipidémie, antécédents coronariens ;
- d'évaluer la consommation d'alcool, de substances illicites, de traitements réguliers prescrits ou non (traitement de substitution, psychotropes...) ;
- de rechercher dans les antécédents médicaux : a) des événements potentiellement liés au VIH : épisode fébrile évocateur de primo-infection, zona, tuberculose, amaigrissement, asthénie ; b) des infections sexuellement transmissibles ou une hépatite virale ; c) les vaccinations réalisées, notamment celle contre l'hépatite B ;
- de recueillir des symptômes, notamment respiratoires, digestifs, neuropsychiques.

L'examen clinique complet doit comporter en particulier :

- l'enregistrement du poids, des tours de taille et de hanche, des valeurs de tension artérielle ;
- la recherche d'adénopathies, d'une hépatomégalie, d'une splénomégalie ;
- l'examen de la peau et de la cavité buccale à la recherche de lésions de maladie de Kaposi, d'une candidose buccale, d'une leucoplasie chevelue de la langue ;
- l'examen des organes génitaux et de l'anus (condylomes, ulcérations...).

Bilan biologique

Le bilan biologique initial à effectuer est présenté dans le tableau 6-I.

Autres examens et consultations

Certains examens complémentaires sont justifiés par le contexte clinique :

- radiographie thoracique en cas d'antécédents respiratoires ou d'exposition tuberculeuse ; elle est recommandée si le taux de lymphocytes T CD4 est inférieur à 200/mm³ ;
- IDR à la tuberculine chez les patients originaires de pays à forte endémie tuberculeuse ;
- électrocardiogramme en présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires.

Tableau 6-I Bilan biologique initial d'un adulte infecté par le VIH

Sérologie VIH. La séropositivité VIH-1 et/ou VIH-2 doit être confirmée sur un deuxième prélèvement et par un Western-blot sur l'un des prélèvements
Typage lymphocytaire T CD4/CD8
ARN VIH plasmatique (charge virale)
Test génotypique de résistance VIH et détermination du sous-type VIH-1
Hémogramme avec plaquettes
Transaminases, γ -GT, phosphatases alcalines
Créatininémie, clairance de la créatinine
Glycémie à jeun
Bilan lipidique : cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides à jeun
Marqueurs de l'hépatite virale B : Ag HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc
Sérologie de l'hépatite virale C
Sérologie de l'hépatite virale A
Sérologie de la syphilis (TPHA, VDRL)
Sérologie de la toxoplasmose
Sérologie CMV

Chez les femmes n'ayant pas eu de bilan récent, une consultation gynécologique avec réalisation d'un frottis est recommandée (*voir plus loin*, « Suivi de la femme infectée par le VIH : suivi gynécologique, contraception et ménopause »).

En cas de découverte d'une co-infection VHB ou VHC, les explorations complémentaires nécessaires seront réalisées (*voir* Chapitre 14).

Des difficultés psychologiques, fréquentes à cette étape, peuvent justifier un ou plusieurs entretiens avec un(e) psychologue habitué(e) à cette prise en charge. Les aspects nutritionnels, en particulier en cas d'anomalies détectées dans le bilan initial, doivent être pris en compte dans le cadre d'une consultation diététique.

Prise en charge initiale des patients symptomatiques

La prise en charge des patients au moment de la primo-infection est développée dans le chapitre 10.

La prise en charge initiale des patients symptomatiques et/ou ayant des CD4 inférieurs à 200/mm³ constitue une triple urgence thérapeutique : traitement de l'affection en cours, mise en place immédiate de traitements prophylactiques et rapidement d'un traitement antirétroviral (*voir* Chapitres 15 et 16). La fréquence des infections opportunistes simultanées ou rapidement consécutives impose une démarche diagnostique active devant toute manifestation clinique non expliquée par la pathologie identifiée en cours. La réalisation d'un fond d'œil doit être systématique si les CD4 sont inférieurs à 100/mm³.

À cette prise en charge thérapeutique s'ajoute très souvent un besoin d'aides sociale et psychologique dans l'urgence.

Conclusion du bilan initial

Dans tous les cas, au terme du bilan initial :

- le patient est informé de sa situation médicale et a reçu des éléments de réponses aux différentes questions le concernant dans les domaines médical, psychologique et social ;
- un lien est établi entre le médecin traitant et le médecin spécialiste hospitalier pour assurer l'organisation du suivi médical et de la prise en charge sociale.

ORGANISATION DU SUIVI

Au terme du bilan initial, tous les patients ne nécessitent pas un traitement antirétroviral ; en revanche, tous nécessitent une prise en charge régulière faisant intervenir différents acteurs de santé.

Éducation thérapeutique et modifications du mode de vie

L'éducation thérapeutique vise à aider les patients souffrant de maladies chroniques à acquérir et maintenir les compétences et la motivation nécessaires pour la gestion de leur maladie et de leur traitement, et plus généralement de leur santé. Elle fait partie intégrante de la prise en charge et est intégrée au parcours de soins. Elle a pour but d'améliorer la qualité de vie du patient.

Des éléments relatifs au contenu de l'éducation thérapeutique et à la prévention dans le champ de la sexualité des personnes infectées par le VIH ont été précisés dans la circulaire n° 238 DGS/DHOS/2007 du 15 juin 2007 (voir Annexe 2). L'éducation thérapeutique revêt, dans l'infection par le VIH, un intérêt essentiel dans trois domaines : l'observance thérapeutique, la prévention de la transmission du virus et la prévention de complications, en particulier néoplasiques, métaboliques et cardiovasculaires, par l'adoption de mesures hygiéno-diététiques.

Les programmes d'éducation thérapeutique sont encore à l'heure actuelle insuffisamment organisés et valorisés. Les associations de patients peuvent également y contribuer.

Les mesures hygiéno-diététiques doivent être systématiquement abordées lors des consultations de suivi. Elles comportent notamment la lutte contre les conduites addictives (tabac, alcool, médicaments et drogues illicites), des recommandations nutritionnelles et d'activité physique.

Il importe de souligner la nécessité de lutter contre le tabagisme qui concerne près de la moitié des patients. Les substituts nicotiques (comme les patchs et/ou gommes) doivent être largement prescrits, au mieux au cours d'un suivi en consultation spécialisée de sevrage tabagique. Lorsqu'une telle consultation n'est pas accessible ou que le patient ne souhaite pas s'y rendre, il doit être informé de l'existence de supports d'aide à l'arrêt (Tabac Info Service, tél. : 0 825 309 310 ou www.tabac-info-service.fr).

L'exercice physique régulier chez les patients infectés par le VIH améliore les paramètres glycémiques et lipidiques et est susceptible de réduire les signes de lipodystrophie. L'activité physique doit être encouragée, mais chez un patient sédentaire, le début de l'exercice physique doit être progressif et une évaluation spécialisée est recommandée chez les patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaires, comme dans la population générale.

En cas d'obésité ou d'anomalies lipidiques ou glucidiques, il est nécessaire de proposer un régime adapté, et l'orientation vers une consultation de diététique ou de nutrition est recommandée (voir Chapitre 7).

Dans le cadre de la prévention des complications osseuses, un dosage de la vitamine D peut être envisagé (voir Chapitre 7).

De façon générale, la prise en charge ne peut se limiter à de simples conseils : ces mesures imposent souvent une modification durable des comportements liés au mode de vie, aux représentations du corps et à l'alimentation (qui peuvent varier selon les cultures, les ressources financières...). Ces éléments doivent être pris en compte dans le dialogue médecin-patient et dans la définition d'un programme individualisé réaliste qui pourra être ré-ajusté au cours du temps en fonction des succès et des difficultés constatés.

Fréquence et contenu des évaluations

- Pour les patients dont l'état clinique et immunovirologique ne justifie pas immédiatement l'initiation d'un traitement antirétroviral, un suivi est mis en place, qui comportera des bilans biologiques réguliers (Tableau 6-II).

Tableau 6-II Bilan biologique de surveillance chez les patients sans traitement antirétroviral

Ces examens biologiques seront réalisés tous les 6 mois si les CD4 sont supérieurs à 500/mm³ et tous les 3 à 4 mois si les CD4 sont compris entre 350 et 500/mm³

Examens recommandés

- typage lymphocytaire T CD4/CD8
- ARN VIH plasmatique (charge virale)
- hémogramme avec plaquettes
- transaminases, γ -GT, glycémie à jeun, créatininémie

Suivi pour les hépatites virales B et C et la syphilis

Contrôle des sérologies des hépatites et de la syphilis en cas de situation récente d'exposition, ou de manifestations cliniques et/ou biologiques compatibles avec une infection

• *En cas de traitement antirétroviral initié par l'équipe hospitalière spécialisée, les consultations sont rapprochées au début, puis programmées en ville ou à l'hôpital selon l'état du patient (voir plus loin, « Traitement antirétroviral : mise en place, surveillance et soutien à l'observance »).*

• *En cas de co-morbidités, de complications liées au VIH et/ou au traitement, d'autres professionnels de santé sont susceptibles d'intervenir. Il s'agit notamment des spécialistes de l'appareil digestif (co-infection VIH-VHB ou VIH-VHC, dysplasies anales), de l'imagerie (échographie, ostéodensitométrie), du gynécologue (dépistage et suivi des dysplasies liées à HPV).*

• *Une synthèse au moins annuelle avec un médecin hospitalier spécialiste est indispensable. Il est essentiel que les patients soient vus par un médecin hospitalier référent au moins une fois par an, habituellement en hôpital de jour de synthèse, pour faire le point de façon détaillée et globale.*

Cette recommandation du rapport 2006 s'est traduite concrètement par la prise en charge financière d'une synthèse annuelle sous forme d'une facturation d'un GHS d'hôpital de jour sous condition de comporter un certain nombre d'examens et/ou de consultations (circulaire n° DHOS/M2A/DGS/R12/2007/415 du 19 novembre 2007, voir Chapitre 20).

Différents sujets pourront ainsi être abordés :

- analyse critique du traitement en cours, de ses effets indésirables et de ses résultats ; modification éventuelle en tenant compte des nouvelles associations et des nouveaux outils disponibles (actes en B hors nomenclatures) ;

- bilan des hépatites virales ;

- bilan gynécologique et/ou proctologique ;

- sevrage tabagique et risque néoplasique bronchopulmonaire ;

- bilan métabolique et du risque cardiovasculaire ;

- dépistage de troubles cognitifs ;

- dépistage d'une ostéoporose en présence de facteurs de risque ;

- vie sexuelle, difficultés éventuelles de prévention, désir d'enfant ou questions du couple vis-à-vis de l'assistance médicale à la procréation ;

- bilan social et du statut professionnel des patients (changement dans le temps) en n'hésitant pas à mobiliser l'assistante sociale du service.

Si cette disposition nouvelle permet de valoriser des actes indispensables et non cotés (psychologues, diététiciennes, consultations infirmières) pour une meilleure prise en charge globale, il n'en demeure pas moins qu'un nombre important d'équipes hospitalières rencontre des difficultés dans l'organisation pratique de ces synthèses (unité de temps et de lieu, disponibilité des intervenants).

Communication entre professionnels de santé et recueil des données

Dans l'attente d'un dossier médical informatisé personnel, le recueil avec l'accord du patient des données médicales dans un dossier hospitalier est recommandé pour optimiser la prise en charge individuelle et permettre une analyse de données médicales et épidémiologiques anonymisées au niveau local, régional (COREVIH) et national.

TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL : MISE EN PLACE, SURVEILLANCE ET SOUTIEN À L'OBSERVANCE

La mise en place d'un premier traitement antirétroviral nécessite une préparation et un bilan préthérapeutique. Une fois le traitement débuté, la surveillance permet de s'assurer de son efficacité immunovirologique, de détecter et prendre en charge des effets indésirables du traitement et d'apporter un soutien à l'observance.

Préparation au traitement et bilan préthérapeutique

L'information du patient, avant la mise en route d'un traitement, doit apporter des explications sur :

- les objectifs du traitement en termes de charge virale et de lymphocytes CD4 ;
- le contenu précis du traitement et ses modalités ;
- la nature, la fréquence et la gravité potentielle des effets indésirables afin de faciliter leur prise en charge précoce et d'améliorer l'observance.

Un bilan, clinique (incluant poids, tension artérielle et tour de taille et de hanche) et biologique (Tableau 6-III), est essentiel pour disposer d'éléments de référence avant l'introduction des antirétroviraux.

Suivi thérapeutique initial

Le premier semestre d'un traitement antirétroviral est une période critique pour l'avenir thérapeutique et doit faire l'objet d'une attention particulière.

Tableau 6-III Bilan biologique avant de débiter un premier traitement antirétroviral. Examens recommandés

Typage lymphocytaire CD4/CD8
ARN VIH plasmatique
Test génotypique de résistance et détermination du sous-type VIH-1, si non réalisés antérieurement
Recherche de l'allèle HLA-B57*01 si traitement avec de l'abacavir envisagé ⁽¹⁾
Hémogramme avec plaquettes
Transaminases, γ -GT, phosphatases alcalines, bilirubine, lipase (à défaut, amylase), CPK, LDH
Glycémie à jeun
Créatininémie, clairance de la créatininémie, phosphorémie
TP, TCA
Bilan lipidique : cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides à jeun
Bandelette urinaire (protéinurie, glycosurie)

(1) En 2008, seul était inscrit à la nomenclature (donc remboursé) la recherche du HLA-B57. La recherche du HLA-B57*01 est en attente de remboursement.

Tableau 6-IV Bilan biologique de suivi d'un patient traité par antirétroviraux

Ces bilans comportent un volet efficacité et un volet tolérance. Ils seront modulés dans leur fréquence et leur contenu selon la situation du patient et le contenu du traitement

Les *examens biologiques visant à évaluer l'efficacité immunovirologique* (charge virale, lymphocytes CD4) seront réalisés à 1 mois et 3 mois de traitement, puis tous les 3 mois la première année. Au-delà de 1 an de traitement et pour les patients ayant une charge virale indétectable, un contrôle immunovirologique sera réalisé tous les 3 à 4 mois si les CD4 sont inférieurs à 500/mm³ et tous les 4 à 6 mois si les CD4 sont supérieurs à 500/mm³

Les *examens visant à apprécier la tolérance du traitement* dépendent des antirétroviraux utilisés. La surveillance de leur hépatotoxicité est systématique

Suivi pour la toxoplasmose, les hépatites virales, la syphilis et le CMV :

– contrôle annuel systématique des sérologies pour la toxoplasmose et le CMV préalablement négatives
– contrôle des sérologies des hépatites et de la syphilis en cas de situation récente d'exposition ou de manifestations cliniques et/ou biologiques compatibles avec une infection récente

Pour les *patients fortement immunodéprimés* (lymphocytes CD4 < 100/mm³) :

– la recherche d'une répllication virale à CMV (PCR CMV ou à défaut antigénémie pp65) est justifiée tous les 3 mois, avec réalisation d'un fond d'œil en cas de positivité
– la recherche d'une bactériémie à *Mycobacterium avium* (par hémoculture) ne doit pas être systématique, mais guidée par la surveillance clinique (fièvre inexpliquée)

Les consultations en début de traitement sont rapprochées. *Il est recommandé de revoir le patient, au minimum 2 ou 4 semaines après l'initiation, puis 3 mois après.* Cependant, la fréquence des consultations et des contrôles biologiques est fonction de l'état clinique du patient (Tableau 6-IV). Les visites peuvent être plus fréquentes si le patient est traité tardivement (CD4 < 200/mm³), s'il existe une infection opportuniste récente, un risque de syndrome de reconstitution immunitaire, une acceptabilité médiocre du traitement (effets indésirables, observance) et des risques spécifiques à certaines molécules ou des comorbidités (cytolyse et INNTI, hépatopathie). Des entretiens avec le personnel infirmier ou des entretiens dédiés dans le cadre de séances d'éducation thérapeutique peuvent compléter utilement les consultations médicales.

Ces consultations précoces permettent :

– de détecter des difficultés de compréhension ou d'observance du schéma thérapeutique ;

– de vérifier cliniquement et biologiquement la tolérance initiale. Les principaux effets indésirables précoces sont l'anémie en cas de traitement par la zidovudine, l'hypersensibilité pour l'abacavir, la toxicité rénale liée au ténofovir, les troubles neuropsychiques pour l'efavirenz, une éruption cutanée ou cytolyse hépatique précoce sous névirapine ou efavirenz, des troubles digestifs sous inhibiteurs de protéase ;

– de réaliser une première évaluation de l'efficacité antirétrovirale.

Le suivi virologique repose sur la mesure de l'ARN VIH plasmatique (*voir* Encadré « Mesure de l'ARN VIH plasmatique »).

Au cours de cette période, il convient de s'assurer que l'objectif d'indétectabilité (< 50 copies/ml) à six mois est susceptible d'être atteint, par une mesure de la charge virale :

– à 4 semaines, date à laquelle l'ARN VIH doit avoir baissé d'au moins 2 log copies/ml ;

– à 3 mois, date à laquelle l'ARN VIH doit être inférieur à 400 copies/ml.

La non-atteinte de ces objectifs intermédiaires témoigne presque toujours d'une mauvaise observance, parfois d'interactions médicamenteuses ou d'un sous-dosage, qui doivent être recherchés (notamment par le dosage plasmatique des antirétroviraux) et corrigés sans délai.

Mesure de l'ARN VIH plasmatique

La mesure de la réplication virale est estimée par la quantification de l'ARN VIH plasmatique. Les techniques de biologie moléculaire permettent d'estimer le nombre de particules virales présentes dans le plasma ou les liquides biologiques (par exemple, LCR).

La majorité des tests utilisés en France fait appel à des techniques de PCR en temps réel dont le seuil de quantification est de 40 à 50 copies/ml.

Les résultats sont exprimés en nombre de copies d'ARN VIH par millilitre de plasma et en \log_{10} de ce nombre. Certaines trousse permettent d'exprimer les résultats en unités internationales pour faciliter les comparaisons de résultats obtenus par différentes méthodes.

Pour l'analyse et l'interprétation des résultats au cours du temps, il est préférable d'utiliser les résultats exprimés en log du nombre de copies/ml : cela permet de suivre facilement l'évolution de la réplication virale chez les patients, et seule une différence de plus de 0,5 log entre deux résultats peut être considérée comme significative. Il est recommandé d'assurer le suivi virologique à l'aide du même test, et si possible dans le même laboratoire, en raison d'une variabilité intertests, y compris pour les tests actuels de PCR en temps réel.

Des difficultés de quantification de certains VIH-1 de sous-types non-B subsistent. Elles sont différentes selon les tests qui se révèlent souvent complémentaires. En cas de suspicion de sous-estimations de l'ARN VIH, telles que :

- un taux de CD4 bas associé à un taux d'ARN VIH bas ;
- un taux d'ARN VIH détectable chez un sujet non traité ;
- un taux d'ARN VIH bas et l'absence de restauration immunitaire sous traitement ;

il est important de discuter avec le biologiste correspondant, et l'utilisation d'un test différent est recommandée.

Une seule technique commerciale (Abbott) permet la quantification du VIH-1 groupe O. La quantification des VIH-2 est effectuée uniquement dans quelques laboratoires spécialisés (*voir* Chapitre 12).

Il est indispensable de notifier, lors d'une première prescription, le type de virus responsable de l'infection – VIH-1 ou VIH-2 ou VIH-1 groupe O – afin que le biologiste choisisse le test approprié.

Suivi thérapeutique au long cours

Le suivi médical d'un patient recevant un traitement antirétroviral ayant permis l'obtention d'une charge virale indétectable ne se limite pas au contrôle régulier de critères immunovirologiques d'efficacité et à la surveillance des effets indésirables directement liés aux antirétroviraux. Le soutien à l'observance est essentiel. Chez les patients pris en charge avec des complications opportunistes et/ou tardivement, la gestion préventive, diagnostique et thérapeutique des complications infectieuses et tumorales est menée parallèlement au suivi du traitement antirétroviral et comporte ses propres impératifs (*voir* Chapitres 15 et 16).

Par ailleurs, certaines manifestations (ménopause précoce chez les femmes, hypogonadisme chez les hommes, ostéoporose et ostéopénie) suggèrent l'éventualité d'un vieillissement prématuré chez les personnes infectées par le VIH. Un groupe de travail spécifique vient d'être mis en place à l'ANRS. En attendant les résultats des travaux initiés dans ce domaine, le contenu de la synthèse annuelle devra prendre en compte cette notion de vieillissement accéléré, afin de dépister les complications classiquement liées au vieillissement dans la population générale (*voir* Chapitre 7).

Conditions et rythme du suivi

Les impératifs de la prise en charge font que la majorité des patients sont suivis régulièrement par une équipe hospitalière spécialisée. Parfois, les personnes sont suivies pour le VIH par un médecin exerçant également en ville, qui travaille en réseau et/ou partage son activité entre la ville et l'hôpital. Le médecin traitant est susceptible de suivre en ville un patient dans le cadre de son infection par le VIH, s'il dispose des compétences actualisées nécessaires et si ce suivi se fait en lien étroit avec un spécialiste hospitalier. Ce dernier doit intervenir en particulier en cas d'échappement virologique, de modification nécessaire du traitement antirétroviral et, au minimum, de façon annuelle pour le renouvellement hospitalier du traitement. Le partenariat indispensable et légitime entre médecins traitants et médecins hospitaliers nécessite que la formation des médecins libéraux sur la pathologie VIH soit accessible et favorisée avec l'implication des réseaux de santé et des COREVIH. Dans ces conditions, un suivi alterné médecin traitant/médecin hospitalier peut être proposé. Un groupe de travail sous l'égide de la SPILF et SFLS devrait proposer des recommandations relatives à la prise en charge des patients infectés par le VIH en médecine de ville. Celles-ci sont attendues au deuxième semestre 2008

Après l'obtention d'une charge virale indétectable, des visites trimestrielles pendant la première année puis tous les 3 à 4 mois sont habituellement programmées. Des visites plus espacées, sans dépasser le semestre, peuvent être envisagées chez une personne en succès thérapeutique avec une association antirétrovirale bien tolérée et ne présentant pas de difficultés d'ordre psychosocial. À l'opposé, des visites plus rapprochées auprès du médecin traitant ou du médecin hospitalier peuvent être justifiées par des événements nouveaux non liés au traitement antirétroviral, un échappement thérapeutique, des effets indésirables, des difficultés d'observance. En dehors des visites médicales et des bilans biologiques de surveillance programmés, le patient doit être informé de l'attitude à adopter et des recours pertinents (médecin traitant, urgences, service hospitalier référent...) face aux troubles qu'il pourrait présenter entre deux consultations.

Efficacité du traitement antirétroviral

Critères cliniques

Chez les patients symptomatiques, l'efficacité du traitement se traduit par une amélioration de l'état général avec reprise de poids et disparition des symptômes préexistants.

Critères biologiques

Les contrôles successifs de la charge virale s'assurent du maintien de l'indétectabilité. Une charge virale détectable impose la recherche d'un défaut d'observance et le contrôle de la charge virale. Il peut s'agir d'un « blip » de la charge virale, qui correspond à une virémie transitoire de faible amplitude (détection d'une charge virale plasmatique comprise entre 50 et 1 000 copies/ml, le prélèvement de contrôle réalisé dans les meilleurs délais retrouvant une charge virale inférieure à 50 copies/ml). Les échecs virologiques sont détaillés dans le chapitre 5.

La réponse immunologique sous un traitement antirétroviral efficace est jugée sur le gain des lymphocytes CD4, de l'ordre de 150 à 200/mm³ la première année, puis plus progressive. La remontée est habituellement plus lente et incomplète chez les patients âgés et/ou dont l'immunodépression a été profonde et prolongée.

Effets indésirables

Ils doivent être recherchés, en laissant le patient exprimer ses plaintes et ses difficultés, mais aussi en recherchant systématiquement des effets attendus en fonction du traitement prescrit (voir Chapitre 7).

Le *suivi clinique* comprend :

- le suivi du poids et de la tension artérielle ;
- la recherche de signes de lipo-atrophie, en tenant compte des différences de masse grasse entre hommes et femmes, et/ou de lipohypertrophie (mesure du tour de taille) ;
- la recherche de troubles digestifs (nausées, vomissements, ballonnements, diarrhée), surtout avec les IP/r. Si ces troubles persistent malgré les conseils diététiques et les traitements symptomatiques, la substitution de l'IP par un autre antirétroviral est souvent efficace. En cas de signes généraux associés (malaise, fatigue, amaigrissement) ou d'hépatomégalie, il faut rechercher une hyperlactatémie. Des douleurs abdominales doivent faire évoquer une pancréatite ou une hyperlactatémie ;
- la recherche de signes précoces de neuropathie périphérique (troubles sensitifs des membres inférieurs) en cas de traitement par la stavudine ou la didanosine, de myopathie (zidovudine) ;
- l'examen des sites d'injections sous-cutanées (interféron, enfuvirtide).

Le *suivi biologique* (voir aussi Chapitre 7) comprend les éléments suivants :

- NFS : recherche d'une anémie et/ou d'une neutropénie sous zidovudine, nécessitant parfois la substitution par un autre antirétroviral ;
- transaminases et γ -GT : systématiques ;
- cholestérol total, HDL-cholestérol et LDL-cholestérol, triglycérides et glycémie à jeun : évalués avant le début du traitement, puis contrôlés régulièrement, en fonction des anomalies décelées et des mesures correctives proposées ;
- lipasémie (à défaut, amylasémie), pour détecter une pancréatite ;
- créatininémie (avec clairance calculée de la créatinine) et mesure du phosphore sérique : réalisées avant le début du traitement puis en cours de traitement par ténofovir (voir les RCP). L'évaluation de la protéinurie et de la glycosurie contribue à détecter une toxicité tubulaire rénale ;
- dosage du lactate : recommandé uniquement en cas de symptômes cliniques ou d'anomalies biologiques évocatrices d'une toxicité mitochondriale chez les patients traités par INTI (voir Chapitre 7).

Les dosages plasmatiques d'antirétroviraux seront réalisés précocement dans un certain nombre de situations : effets indésirables, interactions médicamenteuses attendues (voir Chapitre 11).

La connaissance des effets indésirables et toxiques les plus fréquents pour chaque classe thérapeutique et chaque produit est indispensable et nécessite que les prescripteurs aient une formation régulière dans ce domaine.

Les patients doivent être informés du risque de modification du schéma corporel sous traitement, cause importante d'interruption volontaire de traitement après la première année. Il faut également les informer des interactions potentielles, médicamenteuses et autres (millepertuis, consommation régulière et importante de pamplemousse, de patate douce, etc.) susceptibles d'interférer avec leur traitement antirétroviral.

Il est recommandé de changer de traitement chaque fois que l'effet indésirable est considéré comme sévère ou pouvant à terme entraîner une gêne significative pour le patient ou une mauvaise observance..

Soutien aux personnes traitées et observance

Importance et déterminants de l'observance

Définition de l'observance

L'observance est un comportement de prise du traitement avec l'assiduité et la régularité optimales, selon les conditions prescrites et expliquées par le médecin. L'adhésion, ou motivation du patient pour vivre au quotidien avec son traitement, en est l'un des déterminants. Cette notion s'intègre aujourd'hui dans le cadre plus large de l'éducation à la santé.

Le niveau d'observance requis est très élevé

Il a été démontré qu'une observance inférieure à 95 p. 100 augmentait fortement le risque d'échappement virologique, et que le risque d'échec croissait à mesure que l'observance diminuait [1]. Pour un traitement en deux prises par jour, une observance de 95 p. 100 correspond à moins d'une erreur par semaine (oubli de prise, non-respect des contraintes alimentaires, décalage de plusieurs heures).

L'observance habituellement constatée dans les maladies au long cours est d'environ 50 p. 100 [2]. Dans le contexte de l'infection par le VIH, l'étude APROCO/Copilote a mis en évidence une variation de l'observance au cours du temps : après 20 mois de suivi, 31 p. 100 des patients restent très observants ; 52 p. 100 ont seulement par moments une observance élevée ; 17 p. 100 n'ont à aucun moment une observance élevée [3]. L'écart entre l'observance idéale et celle que parviennent à atteindre la majorité des personnes « dans la vie réelle » reste important.

Déterminants de l'observance

Les facteurs susceptibles d'influer sur l'observance sont multiples. Ils peuvent être liés à l'efficacité du traitement, ses contraintes de prise ou ses effets indésirables, essentiellement ceux perçus par le patient [3, 6], à son adhésion à la stratégie thérapeutique, à ses conditions de vie et à leur évolution, à la présence éventuelle d'une dépression (également corrélée, de manière indépendante, à la progression clinique), à l'organisation du système de soins (compatibilité des horaires de consultation et de délivrance des médicaments avec le mode de vie du patient) [2, 4].

L'observance ne peut pas être prédite avec fiabilité à partir de la « personnalité » ou de la situation initiale du patient. Il s'agit, au contraire, d'un phénomène largement lié au vécu du patient au cours du traitement et susceptible d'évoluer au cours du temps [5].

Pourquoi, comment et quand aborder l'observance ?

L'observance est accessible à l'intervention

La plupart des facteurs influant sur l'observance sont, pour partie, accessibles à l'intervention des acteurs de santé (équipes soignantes et sociales d'hôpital et de ville, associations). L'efficacité d'interventions structurées animées par des soignants ayant reçu une formation spécifique brève a été démontrée par des essais randomisés [9, 10]. Par ailleurs, le diagnostic et le traitement de la dépression entraînent une amélioration de l'observance [11], de même que la prescription d'un traitement de substitution chez les usagers de drogues dépendants [7].

Comment aborder l'observance ?

Il n'est pas fréquent que le patient aborde spontanément les difficultés d'observance qu'il rencontre. Lui demander s'il a bien pris son traitement aboutit généralement à une réponse stéréotypée. En revanche, l'équipe sera plus à même d'identifier les facteurs de vulnérabilité en termes d'observance, si le patient est invité à parler de sa vie quotidienne et s'il perçoit une écoute attentive et sans jugement.

L'efficacité des mesures proposées pour améliorer les difficultés repose sur la possibilité et la volonté du patient à les appliquer dans sa vie quotidienne. Il est donc nécessaire d'ouvrir le dialogue, en lui exposant les différentes options envisageables et en l'invitant à participer au choix.

L'intérêt du soutien par les pairs est bien établi en éducation du patient [2]. La collaboration entre les équipes soignantes et les associations favorise l'organisation d'espaces d'information et de partages d'expériences qui peuvent se tenir, de manière complémentaire, dans différents lieux (hôpital, locaux associatifs...).

Quand aborder l'observance ?

• *Avant et pendant le premier traitement.* L'observance initiale, lors du premier traitement, est essentielle [12]. Le soutien initial à l'observance représente l'un des éléments de l'éducation thérapeutique du patient. Il est recommandé aux équipes de procéder, avec chaque patient :

– à un bilan complet de sa situation (aspects sociaux, mode de vie, consommation d'alcool ou de drogues, état psychologique avec une attention particulière à la dépression, etc.) ;

– à une information détaillée, si besoin répétée, sur le traitement, ses bénéfices, ses contraintes et ses effets indésirables, en employant un langage adapté et en s'assurant de la compréhension. Les documents visuels (schémas ou publications à visée pédagogique) constituent des supports utiles ;

– à une prise en charge des facteurs de vulnérabilité en termes d'observance.

Pour les personnes ayant des difficultés de compréhension de la langue française, il convient de faire appel à l'interprétariat. Les services hospitaliers de maladies infectieuses et les CDAG peuvent notamment recourir aux services téléphoniques financés par la Direction générale de la santé (ISM-interprétariat, 7 jours sur 7, tél. : 01 53 26 52 62).

• *En cours de traitement.* La dépression, les symptômes perçus, les modifications dans le mode de vie du patient (emploi, congés ou voyage, changement de traitement, etc.) ou les épreuves (rupture, deuil...) peuvent également susciter des difficultés d'observance.

Le début d'un traitement par enfuvirtide (Fuzeon®) nécessite systématiquement une éducation et un accompagnement du patient adaptés à ses capacités et à ses possibilités.

Acteurs de santé et observance

Le médecin qui suit le patient a un rôle de prescripteur et d'interlocuteur central [13]. La qualité de la relation et de la communication est un point essentiel. Des compétences supplémentaires sont souvent nécessaires pour répondre à des questions plus spécifiques et/ou complexes : difficultés sociales et psychologiques, consommation de produits psychoactifs...

L'intervention des professionnels de soins formés au soutien à l'observance peut être d'une aide précieuse lorsque les consultations médicales chargées ne peuvent aborder l'ensemble des facteurs de santé du patient faute de temps. La complémentarité des actions proposées par les associations de patients soit au sein de la structure de soin, soit à l'extérieur doit être soulignée. La coordination et la communication entre ces différents intervenants sont essentielles, afin d'éviter une juxtaposition d'interventions aboutissant pour le patient, à une perception de morcellement de la prise en charge.

SPÉCIFICITÉS LIÉES AU SEXE

Suivi des homosexuels et bisexuels

L'augmentation de l'incidence des cas de cancer du canal anal chez les personnes ayant des rapports anaux réceptifs est un argument fort pour proposer un dépistage aux homosexuels et bisexuels.

Une visite annuelle chez le proctologue est recommandée (*voir* Chapitre 16). En première intention, une surveillance par cytologie annuelle est indiquée, mais en pratique rarement possible. Une surveillance régulière par anoscopie est moins difficile à mettre en place.

Suivi de la femme infectée par le VIH : suivi gynécologique, contraception et ménopause

Les femmes infectées par le VIH relèvent d'un suivi gynécologique plus fréquent que la population générale. Les modalités de dépistage des lésions liées à l'infection par les papillomavirus humains (HPV) et la conduite à tenir sont détaillées dans le chapitre 16.

Contrairement aux idées reçues, les femmes ne sont plus sous-représentées dans les protocoles de recherche en France ; il est important de continuer à les informer et à les inciter à participer à des essais thérapeutiques et des cohortes.

Il est recommandé de réaliser :

- un frottis cervical à la découverte de la séropositivité ;
- un frottis annuel, après deux frottis réalisés à six mois d'écart, en l'absence de lésion cervicale et si l'état immunitaire est satisfaisant ($> 200/\text{mm}^3$) ;
- un frottis bi-annuel associé à une colposcopie systématique en cas de frottis antérieur anormal, après conisation et en cas d'immunodépression sévère.

Contraception

Le choix d'une contraception est un élément important à discuter. Le préservatif est le moyen contraceptif à proposer systématiquement. Toutefois, une contraception hormonale ou un dispositif intra-utérin peuvent aussi être proposés, en complément du préservatif.

Préservatifs

Le préservatif masculin est la méthode de référence pour la prévention de la transmission sexuelle des IST, dont le VIH, mais la femme n'en a pas toujours la maîtrise. Si le préservatif féminin a l'avantage de donner à la femme la maîtrise de l'utilisation, son taux d'échec comme contraceptif est élevé. Il n'est pas disponible dans toutes les pharmacies (Fémidon® et FC 2®) et il est plus onéreux que le préservatif masculin, ce qui en limite encore son utilisation.

« Contraception d'urgence »

En cas d'accident de préservatif, la contraception d'urgence est un recours possible. Elle est disponible en pharmacie sans ordonnance. Elle est d'autant plus efficace qu'elle est utilisée précocement après le rapport non protégé : 95 p. 100 lorsqu'elle est prise dans les 24 heures et 58 p. 100 entre 48 et 72 heures. La méthode de première intention est le lévonorgestrel à 0,75 mg (Norlevo®, 2 comprimés en une prise). Son efficacité étant diminuée en cas de prise simultanée d'efavirenz ou de névirapine, il convient de privilégier alors les pilules œstroprogestatives à 100 µg d'éthinylœstradiol (2 fois 2 comprimés de Stédiril® ou de Tétragynon® à 12 heures d'intervalle). Une autre option pour la contraception d'urgence est la pose d'un dispositif intra-utérin dans un délai de 5 jours après la date présumée d'ovulation.

Pilules œstroprogestatives

Il faut savoir que le fait de prendre la pilule est clairement associé à une moindre utilisation du préservatif, qui peut augmenter le risque de transmission du VIH.

Elles posent deux types de problèmes chez les femmes sous traitement antirétroviral : les risques vasculaires et les interactions médicamenteuses.

L'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie, fréquentes chez les femmes infectées traitées, sont des contre-indications (cholestérol total $> 2,50$ g/l et triglycérides > 2 g/l), de même que le tabagisme au-delà de 35 ans.

D'autre part, il existe des interactions médicamenteuses entre les antirétroviraux inducteurs enzymatiques et les hormones administrées, aussi bien avec l'éthinylœstradiol qu'avec les divers progestatifs. L'effet est complexe, avec le plus souvent une dimi-

nution des concentrations hormonales : le taux sérique d'éthinylœstradiol est diminué par la prise de ritonavir, de lopinavir, de darunavir et de névirapine. À l'inverse, les taux sériques d'éthinylœstradiol augmentent avec la prise d'efavirenz, d'indinavir, d'atazanavir ou de fosamprénavir. Pour les IP administrés avec le ritonavir, les effets des deux molécules s'opposent, l'impact final étant mal connu. On n'attend pas, à l'inverse, d'interaction significative des œstroprogestatifs sur les antirétroviraux, mais il y a peu de données disponibles.

Les RCP des médicaments déconseillent l'utilisation de contraceptifs oraux chez les patientes traitées par un IP/r ou un INNTI. L'autre option est d'utiliser une pilule « fortement » dosée en éthinylœstradiol (30 µg), la diminution de concentration ne devant pas compromettre l'activité contraceptive. La plupart des œstroprogestatifs « minidosés » (30 µg d'éthinylœstradiol) sont remboursés par l'assurance maladie, les pilules à 20 µg d'éthinylœstradiol ou moins dites de « 3^e génération » n'étant pas remboursées (Minesse[®], Mercilon[®], Melodia[®], Méliane[®], Jasminelle[®], Harmonet[®], Cycléane 20[®], Carlin 20[®]).

Anneaux et patches

Les anneaux et patches ont les mêmes contre-indications et interactions que les œstroprogestatifs oraux. Ils ne sont pas remboursés par l'assurance maladie.

Progestatifs

Les progestatifs peuvent être administrés s'il existe une contre-indication métabolique ou vasculaire aux œstrogènes. Les progestatifs contraceptifs oraux sont le désogestrel (Cérazette[®]), le lévonorgestrel (Microval[®]) ou la noréthistérone (Milligynon[®]). Des interactions médicamenteuses avec les IP/r et les INNTI sont décrites, dans le sens d'une diminution de la concentration, donc de l'efficacité des progestatifs, qui peuvent compromettre son efficacité contraceptive.

Implant

L'implant (Implanon[®]) peut être utilisé chez les femmes infectées par le VIH. Son indication et ses effets indésirables sont identiques à ceux rencontrés chez les femmes non infectées. Les interactions sont les mêmes que pour les progestatifs oraux.

Stérilet

Le stérilet a pour seule contre-indication l'existence d'une infection génitale haute. Des essais thérapeutiques ont validé son utilisation chez les femmes infectées par le VIH. Le stérilet au lévonorgestrel (Mirena[®]) a une excellente efficacité contraceptive, qui ne semble pas diminuée chez les femmes prenant des traitements inducteurs enzymatiques [15]. Les stérilets sont une option intéressante pour éviter les complications métaboliques et les interactions médicamenteuses rencontrées avec les contraceptifs oraux.

Spermicides

Les spermicides (nonoxynol-9 et chlorure de benzalkonium notamment) possèdent in vitro une activité contre le VIH. Cependant, il n'existe pas de donnée prouvant leur efficacité pour prévenir la transmission sexuelle du VIH. De plus, utilisé à forte concentration et pendant une durée prolongée, le nonoxynol-9 est responsable d'ulcères génitaux susceptibles d'augmenter le risque de transmission du VIH. Compte tenu de leur efficacité contraceptive modérée, les spermicides sont déconseillés en cas d'infection par le VIH.

Stérilisation tubaire

La stérilisation tubaire est autorisée en France comme moyen de contraception (loi du 4 juillet 2001). Les indications sont les mêmes que pour toute femme non infectée par le VIH.

Ménopause et VIH

Les données de la littérature concernant la ménopause chez les femmes infectées sont rares [16-19]. Certaines études suggèrent que la survenue de la ménopause est plus précoce (âge de la ménopause dans la population générale, 51 ans). En cas de toxicomanie active ou substituée, les dosages hormonaux (FSH et éthinylœstradiol) peuvent être perturbés et rendre difficile la détermination du statut ménopausique.

Le syndrome dépressif observé à la ménopause est parfois important chez les femmes. Cependant, la prescription d'un traitement hormonal substitutif est réservée aux femmes présentant des troubles sévères ou perçus comme très gênants, en l'absence de contre-indication métabolique ou cardiovasculaire, comme dans la population générale. De même, l'indication de l'ostéodensitométrie répond aux conditions précisées dans la population générale.

Personnes transgenres

Le terme « transgenre » désigne toute personne dont l'identité de genre, l'expression ou le comportement est en inadéquation avec son sexe biologique. L'identité de genre diffère donc du sexe de naissance et cela peut s'exprimer dans l'apparence physique par un simple changement de comportement, par des mesures cosmétiques, par l'utilisation d'hormones ou, enfin, par des chirurgies de réassignation sexuelle. D'autres termes sont couramment utilisés comme transsexuel, trans-identitaires, travestis, etc. [20].

Les risques de contamination VIH/IST dans cette population ont été décrits dans la littérature depuis les années 1990. L'exclusion économique et/ou sociale, le manque d'estime de soi, l'ignorance des modes de transmission des IST, la multitude de partenaires sexuels ainsi que l'utilisation aléatoire de préservatifs, notamment lors de rapports anaux, sont les principaux facteurs de la prévalence élevée de ces infections surtout chez les transgenres M → F [20, 21]. Cinq études indiquent un moindre risque de transmission VIH chez les transgenres F → M [22].

Le traitement hormonal « croisé » des personnes opérées pour réassignation sexuelle est complexe et comporte des risques potentiels [23, 24]. Ainsi les études de Gooren et al. [25, 26] montrent-elles que l'éthinylœstradiol, ne doit plus être employé dans cette indication du fait du risque accru d'accidents thrombo-emboliques [27]. Les anti-androgènes stéroïdiens (acétate de cyprotérone surtout et accessoirement spironolactone), associés aux oestrogènes par voie orale ou transdermique sont prescrits aux transgenres M → F. Cette hormonothérapie est poursuivie après chirurgie de réassignation sexuelle avec un éventuel remplacement des anti-androgènes par la progestérone naturelle. Dans le cas des transgenres F → M, les androgènes sont administrés par voie intramusculaire, orale ou transdermique, et sont poursuivis en post-opératoire [28].

Un grand nombre de transgenres ne souhaitant pas ou ne pouvant pas bénéficier d'une réassignation sexuelle ont aussi recours à des hormones obtenues hors parcours médical. Les effets indésirables sont alors majorés par l'automédication de différentes formes galéniques de ces hormones, souvent surdosées, mais dont il faut tenir compte de facto dans le suivi. L'objectif médical, outre la féminisation ou la masculinisation du patient, est le maintien d'une thérapeutique antirétrovirale efficace, la prévention à court terme des accidents thrombo-emboliques et, à long terme, des risques cardiovasculaires [29]. Chez les transgenres M → F, des insuffisances surrénaliennes, des prolactinomes [24], des méningiomes [30] ainsi que des cancers du sein [31] liés à la prise d'hormones féminisantes sont décrits. Dans ce dernier cas, l'intérêt de la réalisation d'IRM mammaires pour le dépistage, plus adaptées qu'une mammographie en présence de silicone, reste à déterminer.

Chez les personnes transgenres infectées par le VIH, il existe un risque d'interactions entre les traitements hormonaux et les médicaments liés au VIH, notamment par cumul des effets métaboliques délétères (insulino-résistance, diabète sucré et hyperlipidémies mixtes).

Il y a peu de données concernant ces interactions, mais il existe des risques de variations des taux hormonaux selon l'effet inducteur ou inhibiteur enzymatiques du CYP450 des anti-rétroviraux, ce qui justifie d'avoir recours au dosage de l'œstradiol plasmatique avec pour objectif un taux compris entre 60 et 80 pg/ml [28]. La voie transcutanée, prescrite par un endocrinologue habilité, est à privilégier. Des études cliniques, analysant les interactions entre différents antirétroviraux et hormones féminisantes seraient nécessaires.

Les implants de silicone au niveau des joues, de la poitrine, des hanches et des fesses sont généralement effectués par un personnel non habilité, utilisant des produits en grand volume et souvent non purifiés. Ils peuvent engendrer localement, ou à distance du point d'injection, des réactions inflammatoires granulomateuses non spécifiques à type de réaction à corps étranger, les « siliconomes ». Ces derniers entraînent parfois des nécroses ou surinfections à type d'érysipèle, de cellulite, de fasciite, imposant un suivi dermatologique et/ou une orientation en chirurgie plastique en cas de nécessité d'exérèse des tissus compromis [32, 33]. Des phénomènes emboliques pulmonaires à court et moyen terme, similaires à l'embolie graisseuse, ainsi que des chocs septiques peuvent avoir une évolution létale [34, 35].

Ainsi les patients transgenres infectés par le VIH doivent-ils être pris en charge de manière pluridisciplinaire, au moins par un endocrinologue et un spécialiste du VIH. Pour les transgenres M → F, réassignés ou non, un suivi urologique, pour une surveillance prostatique [24] et proctologique, pour la prévention des cancers du canal anal liés à l'HPV, est également indispensable. Un soutien psychologique et une évaluation psychiatrique sont à proposer en cas de besoin ou de demande.

Les transgenres étant confrontés à des discriminations et à des difficultés, d'ordre médical, social, économique et psychologique, il est nécessaire de pouvoir proposer, en collaboration avec les associations concernées, des lieux d'accueil spécifiques, afin de favoriser un meilleur accompagnement global, permettre une meilleure observance et mieux cerner les comportements à risque face aux IST/VIH.

SEXUALITÉ ET PRÉVENTION

Constats récents

Les données épidémiologiques récentes confirment les évolutions constatées dans le précédent rapport : il est noté une augmentation des rapports sexuels non protégés des homosexuels masculins infectés par le VIH [36]. Dans cette même population, on note une augmentation significative de l'incidence des infections sexuellement transmissibles [36]. Dans l'enquête VESPA, la fréquence de rapports sexuels non systématiquement protégés au sein des couples sérodifférents était relativement élevée : 16 p. 100 chez les couples homosexuels [37] et 29 p. 100 chez les couples hétérosexuels [38]. Le traitement post-exposition, qui pourrait être utile pour un(e) éventuel(e) partenaire sérodifférent(e), restait méconnu par un tiers des patients [39]. Des facteurs spécifiques ont été démontrés comme étant associés à la non-utilisation systématique du préservatif, en particulier des expériences antérieures de discrimination par l'entourage, une perception élevée d'effets indésirables liés au traitement, une qualité de vie altérée et la difficulté à aborder la question du VIH dans le couple [37, 38, 40, 41]. Ces facteurs s'ajoutent à ceux qui concernent les personnes non infectées par le VIH [42], comme les difficultés psychologiques, le manque de confiance dans ses capacités à négocier le risque, une attitude compulsive face à la sexualité, les états émotionnels tels que l'anxiété, la dépression, les sentiments de solitude, la consommation de produits qui abaissent la vigilance (alcool, drogue, psychotropes, etc.) [43]. De plus, des données récentes ont mis en évidence une transmission sexuelle du VHC chez des homosexuels masculins ayant des rapports anaux non protégés [44]. De même,

l'épidémie actuelle de LGV semble toucher préférentiellement les homosexuels masculins porteurs du VIH (*voir* InVS).

Les prises de risque sont le plus souvent conscientes, en particulier chez les homosexuels infectés par le VIH, où des stratégies individuelles de réduction des risques sont parfois préférées à l'utilisation systématique du préservatif, comme l'adaptation de pratiques sexuelles à moindre risque [45] ou le choix de ne pas se protéger avec un partenaire de même statut sérologique (séro-adaptation) [46]. Au niveau individuel, le choix d'un partenaire infecté ne met pas à l'abri d'un risque potentiel de surinfection qui pourrait compromettre l'efficacité du traitement. Ces stratégies alternatives au préservatif n'ont pas démontré d'efficacité préventive par rapport à l'utilisation systématique du préservatif [47, 48] ; cependant, leur recours par les personnes en difficulté avec le préservatif sont révélatrices de recherches de stratégies individuelles pour maintenir une vie sexuelle satisfaisante et éviter la transmission du VIH au partenaire. Dans l'enquête VESPA, la peur de contaminer un(e) éventuel partenaire(e) était citée par 60 p. 100 des patients n'ayant pas d'activité sexuelle [43].

Les données cumulées phylogénétiques, épidémiologiques et comportementales documentent le rôle central de la primo-infection du VIH dans la diffusion de l'épidémie du VIH [49-51]. Ainsi, au Québec, environ 50 p. 100 de l'ensemble des nouveaux cas d'infection par le VIH pourraient être attribués aux personnes qui ont elles-mêmes été infectées très récemment par le VIH. Même si moins de 10 p. 100 des primo-infections sont diagnostiquées, la prévention de nouvelles contaminations par les patients dépistés précocement et orientés vers le système de soins pourrait avoir un impact sur l'épidémie (*voir* Chapitre 10).

Récemment, la commission fédérale suisse pour les problèmes liés au Sida s'est penchée sur les données disponibles pour évaluer le risque de transmission du VIH lorsqu'une personne suivant un traitement antirétroviral efficace avait des rapports sexuels non protégés [52]. À partir de trois études dans des couples hétérosexuels sérodifférents [53-55], cette commission a évalué le risque résiduel de transmission par voie hétérosexuelle à moins de 1 pour 100 000, si les personnes infectées ne souffrent d'aucune autre IST et suivent un traitement antirétroviral efficace (charge virale se situant au-dessous du seuil de détection depuis au moins six mois). Bien que le niveau de la virémie soit un facteur majeur de risque de transmission hétérosexuelle [56], les données actuellement disponibles sont trop partielles pour affirmer l'absence totale de risque de transmission par un patient dont la charge virale est indétectable [57]. Il est important de mieux caractériser la population de patients qui pourrait bénéficier de conseils de prévention basés sur les résultats virologiques. De plus, il est nécessaire de déterminer la validité de l'avis suisse pour les hommes qui ont des relations sexuelles avec des hommes.

Prise en charge clinique

Fréquence des troubles de la sexualité

Les troubles de la sexualité sont fréquents chez les personnes infectées par le VIH (25 à 71 p. 100 des patients, selon les études), tant chez les hommes que chez les femmes, et quelle que soit l'orientation sexuelle [58-60].

Quand aborder la sexualité et la prévention ?

La vie sexuelle et affective doit être abordée par le médecin avec tous les patients.

Le patient peut aussi évoquer spontanément sa vie affective ou sexuelle (nouvelle rencontre, situation de couple, insatisfaction ou crainte...). Cela peut correspondre à une demande d'information ou de conseil et constitue, pour le professionnel de santé, une occasion d'entamer un dialogue sur ces sujets, en incluant la prévention et sa négociation avec le ou les partenaires.

En complément de ce travail intégré à la consultation de suivi, la prévention doit être abordée de manière systématique en plusieurs occasions :

- lors de la découverte de l'infection par le VIH. C'est l'occasion d'évaluer avec le patient ses connaissances sur les modes de transmission du VIH et des IST, en identifiant des facteurs de risque à l'origine de sa contamination. Au cours des premières consultations, la question du dépistage des partenaires doit être abordée. Il est du rôle du soignant d'aider le patient, s'il le souhaite, à informer ses partenaires et, en tout cas, de réfléchir avec lui aux attitudes à adopter avec eux en matière de prévention ;
- lors de la mise en place d'un traitement, en raison des implications éventuelles sur la sexualité (trouble de la libido ou de la fonction érectile, transmissibilité du virus) ;
- lors de la suspension éventuelle du traitement, qui augmente le risque de transmission contemporain de la reprise de la réplication virale. De même, la recherche d'une éventuelle surinfection doit être envisagée en cas d'augmentation inexplicée de la charge virale ;
- avec les couples sérodifférents, en raison de la fréquence des rapports sexuels non protégés ;
- lorsque le thème de la contraception ou celui du désir d'enfant est évoqué pendant la consultation ;
- lors d'une consultation pour une IST ou une hépatite virale (VHC, VHB, VHA).

Comment aborder la sexualité et la prévention ?

L'intervention en ce domaine, en consultation ou dans des programmes spécifiques, doit se fonder sur l'écoute, le respect et l'absence de jugement. Le droit des personnes séropositives à bénéficier d'une qualité de vie affective et sexuelle doit être reconnu. Le simple fait de « pouvoir en parler » aide souvent les patients à se sentir mieux et permet d'aborder dans de meilleures conditions les questions de prévention.

L'entretien de sexualité et de prévention doit permettre de préciser :

- les orientations sexuelles ;
- la connaissance par le(s) partenaire(s) de l'infection et les difficultés à dire son statut sérologique à un partenaire stable ;
- le niveau d'information sur les modes de transmission du VIH, des hépatites virales et des IST, avec proposition de vaccination contre le VHB si besoin ;
- les difficultés éventuelles dans l'usage des préservatifs et des autres moyens de prévention ;
- les capacités de négociation de rapports protégés avec ses partenaires ;
- un contexte possible présent ou passé de violences sexuelles ;
- les recours possibles au traitement post-exposition (*voir* Chapitre 18) ;
- les facteurs favorisant les prises de risque tels que la consommation d'alcool et de drogues, la dépression ;
- l'appréciation par le (la) patient(e) de la qualité de ses rapports sexuels et la présence éventuelle de troubles organiques ou psychosomatiques.

Pour favoriser le dialogue, différentes questions peuvent être posées, comme : rencontrez-vous des difficultés dans votre vie sexuelle ? Êtes-vous satisfait de votre vie sexuelle et affective ?

Information, dépistage et suivi des IST

Prendre en compte la sexualité et la prévention des personnes séropositives pour le VIH demande également d'intégrer, de manière systématique, la prévention, le diagnostic, le traitement des autres IST. Un examen clinique régulier de l'appareil génital et de l'anus est nécessaire. L'examen anal doit être proposé aux hommes, quelle que soit leur orientation sexuelle, et aux femmes s'il existe une dysplasie du col.

Concernant les hépatites virales, la transmission sexuelle du VHB est largement documentée, mais le VHA et le VHC peuvent également être transmis lors de certaines pratiques sexuelles. L'information du patient, le dépistage, la proposition de vaccination B ne sont pas encore généralisés, malgré les précédentes recommandations. La proposition de dépistage doit être renouvelée lorsque la personne a été de nouveau exposée au risque.

Pluridisciplinarité et orientations

Les missions concernant la prévention et la qualité de vie sexuelle font partie des consultations médicales, dans le cadre du suivi des soins ou du suivi d'une prise de risque sexuelle. Les interventions doivent s'inscrire d'emblée dans une dynamique pluridisciplinaire.

Elles peuvent, également, faire l'objet de consultations spécifiques de sexualité et prévention ou d'animations collectives (groupes de parole, ateliers, séances d'information en groupe...). Ces actions spécifiques peuvent se réaliser dans ou hors des établissements de soins, notamment en collaboration avec des associations ayant développé ce type d'activité.

Traitement médicamenteux des troubles de l'érection

Une évaluation globale de la fonction sexuelle, un examen des organes génitaux et une évaluation cardiovasculaire sont nécessaires avant la prescription d'un médicament destiné à traiter les troubles de l'érection. De plus, une assistance chimique à l'érection ne pourra avoir un effet durable sur la sexualité sans un travail de l'ordre de la parole autour des attentes affectives et érotiques.

Les médicaments administrés par voie orale sont principalement les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (sildénafil, tadalafil, vardenafil...) et l'apomorphine. Les profils de tolérance et d'interactions diffèrent d'une classe à l'autre, ainsi qu'à l'intérieur d'une même classe. Sans être contre-indiquée, la prescription d'inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 en association avec les IP/r doit se faire avec prudence, en commençant par les doses les plus faibles. Le patient doit également être informé des risques sévères liés à l'usage concomitant de dérivés nitrés (type *poppers*).

VOYAGES ET VACCINATIONS

Voyages

Comme pour tout voyageur, une consultation médicale avant le voyage permet de juger de la faisabilité du voyage, des précautions générales ou spécifiques à l'infection par le VIH, des médicaments à emporter, des vaccinations à pratiquer [61-63].

La faisabilité du voyage comporte notamment l'absence de restrictions potentielles d'entrée dans les destinations à visiter (information SIDA INFO DROIT, tél. : 0810 636 636) et les possibilités de prise en charge en cas de problème médical.

La situation clinique doit être idéalement stable et le traitement bien toléré. Un compte rendu médical, mentionnant les traitements en cours sous leur dénomination commune internationale, sera conservé sur lui par le patient. Il sera rédigé si possible en anglais ou dans la langue du pays de destination. Si possible, les coordonnées d'une équipe médicale correspondante seront fournies au patient. Les formulaires adéquats d'accords internationaux sont à demander auprès de la Caisse primaire d'assurance maladie (carte européenne d'assurance maladie pour les ressortissants des pays de l'Union européenne). La souscription d'un contrat d'assistance internationale sera encouragée.

Des précautions d'hygiène et d'exposition seront particulièrement conseillées pour les infections plus fréquentes ou plus graves chez la personne infectée par le VIH (salmonellose, infections dues à des coccidies, anguillulose, leishmaniose, tuberculose, histoplas-mose) [61]. Le risque de transmission du VIH et autres agents d'IST doit rester à l'esprit du voyageur, justifiant la disponibilité de préservatifs.

Au niveau des antirétroviraux, il faut s'assurer de la possibilité de disposer de la totalité du traitement habituel pour la durée du séjour. La délivrance pour une durée supérieure à un mois nécessite l'accord préalable de la Sécurité sociale sous réserve de formalités simples et rapides. Les conditions de conservation, notamment thermiques, des médicaments imposent parfois une anticipation (trousse thermoprotectrice).

Les interactions entre les antirétroviraux, notamment le ritonavir, et les médicaments prophylactiques ou curatifs du paludisme, dont la sévérité peut être plus grande chez les personnes infectées par le VIH, doivent être prises en compte [64].

Pour les vaccinations du voyageur, le rapport bénéfices/risques va dépendre du statut immunitaire et de la nature de la maladie à prévenir.

Vaccinations

Les sujets infectés par le VIH présentent une sensibilité accrue à certaines infections pouvant bénéficier d'une protection vaccinale (pneumocoque notamment). Ils sont également à risque plus élevé d'exposition à d'autres virus (hépatite A et hépatite B en particulier). Pour la majorité des autres maladies à protection vaccinale, le risque est le même que celui de la population générale.

Comme dans d'autres situations d'immunodépression, il existe une diminution de l'immunogénicité des vaccins, en particulier lorsque le taux de CD4 est inférieur à $500/\text{mm}^3$ et a fortiori à $200/\text{mm}^3$ et/ou que la charge virale VIH est élevée, et un risque augmenté de complications des vaccins vivants atténués qui sont en principe contre-indiqués, en particulier en cas de déficit immunitaire sévère.

La restauration immunitaire induite par les traitements antirétroviraux étant associée à une meilleure réponse vaccinale, il est recommandé d'attendre si possible pour vacciner que le taux de lymphocytes CD4 soit supérieur à $200/\text{mm}^3$ et la charge virale VIH contrôlée. De plus, la stimulation des lymphocytes T par la vaccination peut induire une augmentation transitoire de la charge virale, qui semble sans conséquence clinique péjorative. Cela justifie d'évaluer pour chaque patient la situation vaccinale et le rapport bénéfices/risques d'une primo-vaccination ou des rappels de vaccination.

De nouveaux vaccins présentant une meilleure immunogénicité par rapport aux vaccins classiques sont en cours de développement. Leur efficacité chez les sujets infectés par le VIH reste à évaluer. Les résultats des premiers essais de vaccination « renforcée », notamment vis-à-vis du pneumocoque et des hépatites virales, sont encourageants.

Vaccins inertes

Vaccins antitétaniques et antidiphtériques

Ces vaccins sont bien tolérés mais les réponses aux anatoxines tétanique et diphtérique sont inférieures à celles de la population générale [65, 66]. Une injection de rappel est conseillée tous les 10 ans.

Vaccins contre l'hépatite B

La vaccination contre l'hépatite B par un schéma vaccinal standard (3 doses IM) est recommandée chez tous les sujets sans marqueur du VHB (Ag HBs, Ac anti-HBs et anti-HBc négatifs). La réponse est inférieure à celle de la population non infectée par le VIH et il est recommandé de contrôler le titre d'anticorps anti-HBs obtenu 1 à 2 mois après la

dernière injection vaccinale pour administrer des injections supplémentaires (jusqu'à 3) si nécessaire. Un contrôle sérologique annuel est recommandé afin de proposer une dose de rappel en cas de titre d'Ac anti-HBs inférieur à 10 mUI/ml [67].

Chez les sujets présentant des anticorps anti-HBc isolés, une dose de vaccin peut être proposée pour rechercher une réponse anamnesticque [68]. En cas de non-réponse, et en l'absence d'ADN VHB, la vaccination contre l'hépatite B doit être proposée à ces patients.

Des stratégies vaccinales évaluant des schémas renforcés en primovaccination ou chez des patients non répondeurs à une primovaccination sont en cours d'évaluation (essais ANRS HB03 et HB04).

Vaccin contre l'hépatite A

La vaccination contre l'hépatite A est recommandée chez les patients non immunisés vis-à-vis du VHA, en cas de co-infection par le VHC ou le VHB, d'hépatopathie chronique, chez les patients à risque (homosexuels et toxicomanes intraveineux) et en cas de voyages en zone d'endémie. Le vaccin contre l'hépatite A est bien toléré mais son immunogénicité est réduite chez les patients ayant une immunodépression avancée ($CD4 < 500/mm^3$), nécessitant l'administration d'au moins deux doses de vaccin et le contrôle de la séroconversion après vaccination [69, 70].

Vaccin antipneumococcique

L'incidence chez les patients infectés par le VIH des infections pulmonaires ou invasives à pneumocoque est nettement supérieure à celle de la population générale (voir Chapitre 16). Les principaux facteurs de risque sont la toxicomanie intraveineuse, l'intoxication tabagique ou alcoolique, le stade Sida ou un taux de lymphocytes CD4 inférieur à $500/mm^3$ [71, 72]. Avec les traitements antirétroviraux, l'incidence des infections à pneumocoques a diminué d'environ 40 p. 100, mais cette diminution reste inférieure à celle observée pour les autres infections opportunistes.

Deux vaccins antipneumococciques sont actuellement commercialisés : un vaccin polysaccharidique à 23 valences ayant l'AMM chez l'adulte et l'enfant de 5 ans et plus (Pneumo23[®]) et un vaccin conjugué à 7 valences (incluant les principaux sérotypes résistants à la pénicilline), ayant l'AMM chez l'enfant de moins de 5 ans et recommandé chez tous les enfants de moins de 2 ans (Prevenar[®]).

L'efficacité du vaccin polysaccharidique chez le patient infecté par le VIH a été montrée chez des adultes infectés par le VIH [73]. Dans cette étude, une vaccination antipneumococcique antérieure et le traitement antirétroviral étaient significativement associés à la réduction du risque de survenue d'une infection à pneumocoque, même chez les patients ayant des CD4 inférieurs à $200/mm^3$. L'immunogénicité du vaccin conjugué a également été démontrée chez l'adulte immunodéprimé, avec une meilleure réponse que le vaccin polysaccharidique et l'induction d'une réponse mémoire dans l'essai ANRS 114 [74]. Cependant, le vaccin conjugué n'a actuellement pas l'AMM chez l'adulte.

Au total, le vaccin polysaccharidique est recommandé chez les patients ayant des CD4 supérieurs à $200/mm^3$; il peut être administré chez les patients avec un taux de CD4 inférieur à $200/mm^3$, ce d'autant qu'il existe des facteurs de risque identifiés, même si le nombre de répondeurs et le taux d'anticorps post-vaccinaux sont plus faibles.

Vaccin antigrippal et médicaments antigrippaux

La grippe saisonnière n'est pas plus fréquente chez les sujets infectés par le VIH. Cependant, elle peut entraîner de manifestations cliniques plus prolongées et, chez certains patients, augmenter le risque de complications et de mortalité [75, 76]. Des études épidémiologiques américaines conduites avant l'ère des multithérapies antirétrovirales avaient objectivé une majoration des hospitalisations et une surmortalité par pneumonies en période d'épidémie grippale chez les patients au stade Sida [77, 78]. L'introduction des

multithérapies a été associée à une réduction des hospitalisations qui restent cependant à un niveau comparable à celui d'autres groupes à haut risque [78].

L'immunogénicité de la primovaccination antigrippale est plus faible que dans la population générale, en particulier chez les patients ayant des CD4 inférieurs à 200/mm³ [79, 80]. L'efficacité clinique du vaccin est très variable, de 27 à 78 p. 100 [81, 82]. L'infection grippale, comme la vaccination antigrippale, peuvent être responsables, d'une élévation transitoire et modérée de la charge virale VIH, sans modification significative du nombre de lymphocytes CD4 [83].

Malgré ses limites, la vaccination antigrippale annuelle est donc recommandée en cas d'infection par le VIH.

À côté de la vaccination antigrippale et sans la remplacer se situe l'usage possible d'antiviraux actifs sur les virus grippaux (inhibiteurs de la neuraminidase : oseltamivir et zanamivir). Il n'y a pas de données disponibles d'évaluation spécifique des inhibiteurs de la neuraminidase chez les personnes infectées par le VIH.

Compte tenu de la possibilité de formes cliniques plus sévères et d'une réponse imparfaite à la vaccination, l'utilisation de ces inhibiteurs peut être envisagée en prophylaxie après exposition ou en traitement curatif précoce, en particulier chez les personnes infectées par le VIH avec un déficit immunitaire sévère.

Comme les autres personnes immunodéprimées, les patients infectés par le VIH devraient bénéficier en cas de pandémie grippale de l'utilisation des inhibiteurs de la neuraminidase.

Vaccination contre les infections à papillomavirus

Les femmes infectées par le VIH ont un risque plus élevé d'infection par les papillomavirus et de lésions anogénitales associées. Le risque de cancer du col de l'utérus est plus élevé, et ce malgré les médicaments antirétroviraux. Les lésions anogénitales sont également fréquentes chez les hommes et l'incidence des cancers du canal anal dus aux HPV est en augmentation.

Deux vaccins préventifs contre l'infection par les HPV retrouvés dans 70 p. 100 des cancers du col utérin (les HPV-16 et HPV-18) sont disponibles : le Gardasil[®] et le Cervarix[®]. Le Gardasil[®] protège également contre les génotypes 6 et 11, responsables des condylomes. Le fort taux d'infection par les HPV et de lésions associées liées à ceux-ci justifie de considérer la vaccination HPV chez les patients infectés par le VIH. Cependant, les seules données d'efficacité, de tolérance et de sécurité disponibles sont des résultats d'un essai d'immunogénicité réalisé avec le vaccin quadrivalent chez des enfants des deux sexes, âgés de 7 à 12 ans, ayant des CD4 supérieurs ou égaux à 15 p. 100 et traités par antirétroviraux [84]. Les résultats montrent des taux de séroconversion de 98 à 100 p. 100 selon le génotype, mais des titres d'anticorps plus faibles comparativement aux enfants non infectés.

Dans l'attente de données d'efficacité du vaccin chez les femmes infectées par le VIH, la vaccination HPV peut être proposée selon les mêmes modalités et les mêmes indications que dans la population générale (jeunes filles de 14 ans avec rattrapage pour les jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou, au plus tard, dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle). La vaccination doit s'accompagner de la poursuite du dépistage par frottis du col utérin selon les recommandations.

Vaccins vivants atténués

Vaccin BCG

Le BCG est strictement contre-indiqué chez l'adulte infecté par le VIH en raison du risque de bécégite locorégionale ou généralisée. La contre-indication du BCG peut être certifiée.

Le risque d'exposition professionnelle à la tuberculose doit être évité pour le personnel soignant infecté par le VIH.

Vaccin contre la fièvre jaune

Cette vaccination, seul moyen de protection contre cette infection très grave, et contrôlée par les autorités sanitaires internationales, est obligatoire pour les personnes résidant ou se rendant dans les zones intertropicales (15° de latitude Nord à 15° de latitude Sud) d'Afrique et d'Amérique. Il s'agit d'un vaccin vivant atténué qui serait en principe contre-indiqué en cas de déficit immunitaire. L'immunogénicité est cependant bonne chez les patients infectés par le VIH [85].

Le risque d'encéphalite post-vaccinale, même faible, contre-indique la vaccination chez les sujets ayant un taux de CD4 inférieur à 200/mm³ ou à 14 p. 100 [86]. Dans cette situation, un certificat de contre-indication peut être établi. Il n'est pas accepté par certains pays, et expose le voyageur soit à une vaccination immédiate sur place, soit au reflux.

Vaccin antivarielle

La varicelle est plus sévère chez les sujets infectés par le VIH. La vaccination contre la varicelle est bien tolérée et immunogène chez l'enfant infecté par le VIH ayant des CD4 supérieures ou égales à 200/mm³ et un pourcentage de CD4 de 15 p. 100 ou plus [87]. Malgré l'absence de données, les experts américains la recommandent chez les adolescents et les adultes ayant des CD4 supérieures ou égales à 200/mm³, avec la possibilité d'utiliser l'aciclovir en cas de varicelle post-vaccinale [88].

La vaccination contre la varicelle est contre-indiquée chez les sujets ayant un taux de CD4 à moins de 200/mm³ ou de 15 p. 100.

En cas d'exposition à la varicelle, des immunoglobulines polyvalentes peuvent être proposées aux personnes infectées par le VIH non immunes.

Points forts

- La prise en charge de la personne séropositive doit être globale, intégrant des aspects thérapeutiques, psychologiques, préventifs et sociaux.
- Le suivi médical d'un patient bénéficiant d'un traitement antirétroviral efficace est complexe et nécessite l'implication d'une équipe hospitalière spécialisée et une coordination étroite avec le médecin traitant.
- Lors du premier traitement antirétroviral, la fréquence et la gravité potentielle des effets indésirables justifient d'informer le patient sur les objectifs du traitement.
- L'éducation thérapeutique est essentielle dans la prise en charge des patients infectés par le VIH.
- L'observance est l'un des éléments essentiels du succès thérapeutique. Les symptômes perçus et attribués au traitement par le patient d'une part, la dépression d'autre part, comptent parmi les facteurs majeurs influant négativement sur l'observance. Les interventions structurées destinées à améliorer l'observance ont démontré leur efficacité.
- Les données épidémiologiques et comportementales récentes témoignent d'un besoin de prise en compte de la qualité de vie affective et sexuelle.
- Bien qu'un traitement antirétroviral efficace réduise fortement le risque de transmission, l'utilisation systématique des préservatifs lors de toute pénétration reste la norme préventive.

Le groupe d'experts recommande (A) :

- de réaliser une synthèse hospitalière au moins annuelle, faisant le point sur l'infection par le VIH, son traitement, ses complications, les co-morbidités ;
- d'organiser des consultations spécifiquement dédiées à l'éducation thérapeutique au sein des établissements ou réseaux de santé ;

- de réaliser un dépistage annuel de la syphilis et de l'infection par VHC et VHB en l'absence de vaccination chez les homosexuels masculins ne se protégeant pas systématiquement ;
- de proposer un suivi annuel gynécologique chez la femme et proctologique chez l'homme ;
- d'envisager des interventions spécifiques de soutien individualisé pour : a) les patients qui viennent d'apprendre leur diagnostic, en particulier en primo-infection ; b) les patients non encore traités par antirétroviraux ou en interruption thérapeutique ; c) les patients ayant une charge virale plasmatique non contrôlée ;
- de s'assurer de la diffusion chez les patients de l'information sur le traitement post-exposition à un risque viral ;
- de proposer systématiquement un dépistage aux partenaires sexuels des personnes infectées par le VIH ;
- d'avoir une attitude d'écoute et de non-jugement pour permettre aux patients d'exprimer leurs perceptions de la qualité de la vie sexuelle et leurs difficultés d'utilisation du préservatif et leurs circonstances ;
- de délivrer, de façon individualisée, aux patients qui n'utilisent pas le préservatif de façon systématique des messages de prévention ciblant l'importance du contrôle de la virémie ;
- chez les patients ayant un taux de CD4 supérieur à 200/mm³, outre les rappels de vaccinations du calendrier vaccinal, d'envisager certaines vaccinations spécifiques (pneumocoque, grippe, hépatite B) et les vaccinations destinées aux voyageurs.

BIBLIOGRAPHIE

Observance et éducation à la santé

1. PATERSON DL, SWINDELS S, MOHR J et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*, 2000, *133* : 21-30.
2. WHO. Adherence to long-term therapies, evidence for action, 96-101. Geneva, WHO, 2003.
3. CARRIERI P, CAILLETON V, LE MOING V et al. The dynamic of adherence to highly active antiretroviral therapy : results from the French national APROCO cohort. *J AIDS*, 2001, *28* : 232-239.
4. BOUHNİK AD, PREAU M, VINCENT E et al. Depression and clinical progression in HIV-infected drug users treated with highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther*, 2005, *10* : 53-61.
5. SPIRE B, DURAN S, SOUVILLE M et al. Adherence to highly active antiretroviral therapies (HAART) in HIV-infected patients : from a predictive to a dynamic approach. *Soc Sci Med*, 2002, *54* : 1481-1496.
6. DURAN S, SPIRE B, RAFFI F et al. Self reported symptoms after initiation of a protease inhibitor in HIV-infected patients and their impact on adherence to HAART. *HIV Clin Trials*, 2001, *2* : 38-45.
7. MOATTI JP, CARRIERI MP, SPIRE B et al. Adherence to HAART in French HIV-infected injecting drug users : the contribution of buprenorphine drug maintenance treatment. The Manif 2000 study group. *AIDS*, 2000, *14* : 151-155.
8. CARRIERI MP, LEPORT C, PROTOPODESCU C et al. Factors associated with non-adherence to highly active antiretroviral therapy : a 5-year follow-up analysis with correction for the bias induced by missing data in the treatment maintenance phase. *J AIDS*, 2006, *41* : 477-485.
9. PRADIER C, BENTZ L, SPIRE B et al. Efficacy of an educational and counseling intervention on adherence to highly active antiretroviral therapy : French prospective controlled study. *HIV Clinical Trials*, 2003, *4* : 121-131.
10. GOUJARD C, BERNARD N, SOHIER N et al. Impact of a patient education program on adherence to HIV medication : a randomized clinical trial. *J AIDS*, 2003, *34* : 191-194.
11. YUN LW, MARAVI M, KOBAYASHI JS et al. Antidepressant treatment improves adherence to antiretroviral therapy among depressed HIV-infected patients. *J AIDS*, 2005, *38* : 432-438.

12. CARRIERI MP, RAFFI F, LEWDEN C et al. Impact of early versus late adherence to highly active antiretroviral therapy on immuno-virological response : a 3-year follow-up study. *Antivir Ther*, 2003, 8 : 585-594.
13. MORIN M. De la recherche à l'intervention sur l'observance thérapeutique : contributions et perspectives des sciences sociales. L'observance aux traitements contre le VIH/Sida. Mesure, déterminants, évolution. Paris, ANRS, 2001 : 5-20.

Suivi de la femme infectée par le VIH

14. BOUNDS W. Female condom. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 1997, 2 : 113-116.
15. BOUNDS W, GUILLEBAUD J. Observational series of women using the contraceptive Mirena concurrently with anti-epileptic and other enzyme-inducing drugs. *J Fam Plann Reprod Health Care*, 2002, 28 : 78-80.
16. CLARK RA, COHN SE, JAREK C et al. Perimenopausal symptomatology among HIV-infected women at least 40 years of age. *J AIDS*, 2000, 23 : 99-100.
17. CLARK RA, MULLIGAN K, STAMENOVIC E et al. Frequency of anovulation and early menopause among women enrolled in selected adult AIDS clinical trials group studies. *J Infect Dis*, 2001, 184 : 1325-1327.
18. MILLER SA, SANTORO N, LO Y et al. Menopause symptoms in HIV-infected and drug-using women. *Menopause*, 2005, 12 : 348-356.
19. SCHOENBAUM EE, HARTEL D, LO Y et al. HIV infection, drug use, and onset of natural menopause. *Clin Infect Dis*, 2005, 41 : 1517-1524.

Personnes transgenres

20. HERBST JH, JACOBS ED, FINLAYSON TJ et al. Estimating HIV prevalence and risk behaviors of transgender persons in the United States : a systematic review. *AIDS Behav*, 2008, 12 : 1-17.
21. OPERARIO D, SOMA T, UNDERHILL K. Sex work and HIV status among transgender women : systematic review and meta-analysis. *J AIDS*, 2008, 48 : 97-103.
22. CLEMENTS-NOLLE K, MARX K, GUZMAN R, KATZ M. HIV prevalence, risk behaviors, health care use, and mental health status of transgender persons : implications for public health intervention. *Am J Public Health*, 2001, 91 : 915-921.
23. LEVY A, CROWN A, REID R. Endocrine intervention for transsexuals. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003, 59 : 409-418.
24. MOORE E, WISNIEWSKI A, DOBS A. Endocrine treatment of transsexual people : a review of treatment regimens, outcomes, and adverse effects. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88 : 3467-3473.
25. ELBERS JM, GILTAY EJ, TERRLINK T et al. Effects of sex steroids on components of the insulin resistance syndrome in transsexual subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003, 58 : 562-571.
26. POLDERMAN KH, GOOREN LJ, ASSCHEMAN H et al. Induction of insulin resistance by androgens and estrogens. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 79 : 265-271.
27. TOORIAN AW, THOMASSEN MC, ZWEEGMAN S et al. Venous thrombosis and changes of hemostatic variables during cross-sex hormone treatment in transsexual people. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88 : 5723-5729.
28. HACHER N. Transsexuels. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, rapport 2006. Paris, Flammarion Médecine-Science, 2006 : 73-74.
29. GOOREN LJ, GILTAY EJ, BUNCK MC. Long-term treatment of transsexuals with cross-sex hormones : extensive personal experience. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93 : 19-25.
30. GAZZERI R, GALARZA M, GAZZERI G. Growth of a meningioma in a transsexual patient after estrogen-progestin therapy. *N Engl J Med*, 2007, 357 : 2411-2412.
31. KANHAI RC, HAGE JJ, ASSCHEMAN H et al. Short-term and long-term histologic effects of castration and estrogen treatment on breast tissue of 14 male-to-female transsexuals in comparison with two chemically castrated men. *Am J Surg Pathol*, 2000, 24 : 74-80.
32. HAGE JJ, KANHAI RC, OEN AL et al. The devastating outcome of massive subcutaneous injection of highly viscous fluids in male-to-female transsexuals. *Plast Reconstr Surg*, 2001, 107 : 734-741.
33. FARINA LA, PALACIO V, SALLÉS M et al. Scrotal granuloma caused by oil migrating from the hip in 2 transsexual males (scrotal sclerosing lipogranuloma). *Arch Esp Urol*, 1997, 50 : 51-53.
34. SCHMID A, TZUR A, LESHKO L et al. Silicone embolism syndrome : a case report, review of the literature, and comparison with fat embolism syndrome. *Chest*, 2005, 127 : 2276-2281.
35. GURVITS GE. Silicone pneumonitis after a cosmetic augmentation procedure. *N Engl J Med*, 2006, 354 : 211-212.

Sexualité et prévention

36. INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE. Lutte contre le VIH/Sida et les infections transmissibles en France, 10 ans de surveillance 1996-2005. http://www.invs.sante.fr/publications/2007/10ans_vih_rapport_vih_sida_10ans-6-Approches.p.10020populationnelles.pdf 2007.
37. BOUHNİK AD, PREAU M, SCHILTZ MA et al. Unprotected sex in regular partnerships among homosexual men living with HIV : a comparison between sero-nonconcordant and seroconcordant couples (ANRS-EN12-VESPA Study). *AIDS*, 2007, 21 (Suppl. 1) : S43-S48.
38. BOUHNİK AD, PREAU M, LERT F et al. Unsafe sex in regular partnerships among heterosexual persons living with HIV : evidence from a large representative sample of individuals attending outpatients services in France (ANRS-EN12-VESPA Study). *AIDS*, 2007, 21 (Suppl. 1) : S57-S62.
39. REY D, BOUHNİK AD, PERETTI-WATEL P et al. Awareness of non-occupational HIV postexposure prophylaxis among French people living with HIV : the need for better targeting. *AIDS*, 2007, 21 (Suppl. 1) : S71-S76.
40. BOUHNİK AD, PREAU M, SCHILTZ MA et al. Unsafe sex with casual partners and quality of life among HIV-infected gay men : evidence from a large representative sample of outpatients attending French hospitals (ANRS-EN12-VESPA). *J AIDS*, 2007, 21 (Suppl. 1) : S43-S48.
41. VINCENT E, BOUHNİK AD, CARRIERI MP et al. Impact of HAART-related side effects on unsafe sexual behaviours in HIV-infected injecting drug users : 7-year follow up. *AIDS*, 2004, 18 : 1321-1325.
42. MILLS TC, PAUL J, STALL R et al. Distress and depression in men who have sex with men : the Urban Men's Health Study. *Am J Psychiatry*, 2004, 161 : 278-285.
43. SCHILTZ MA, BOUHNİK AD, PREAU M, SPIRE B. La sexualité des personnes atteintes par le VIH : l'impact d'une infection sexuellement transmissible. *Sexologies*, 2006, 15 : 157-164.
44. DANTA M, BROWN D, BHAGANI S et al. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *AIDS*, 2007, 21 : 983-991.
45. PARSONS JT, SCHRIMSHAW EW, WOLITSKI RJ et al. Sexual harm reduction practices of HIV-seropositive gay and bisexual men : serosorting, strategic positioning, and withdrawal before ejaculation. *AIDS*, 2005, 19 (Suppl. 1) : S13-S25.
46. XIA Q, MOLITOR F, OSMOND DH et al. Knowledge of sexual partner's HIV serostatus and serosorting practices in a California population-based sample of men who have sex with men. *AIDS*, 2006, 20 : 2081-2089.
47. JIN F, PRESTAGE GP, ELLARD J et al. How homosexual men believe they became infected with HIV : the role of risk-reduction behaviors. *J AIDS*, 2007, 46 : 245-247.
48. VAN DER BIJ AK, KOLADER ME, DE VRIES HJ et al. Condom use rather than serosorting explains differences in HIV incidence among men who have sex with men. *J AIDS*, 2007, 45 : 574-580.
49. BRENNER BG, ROGER M, ROUTH JP et al. High rates of forward transmission events after acute/early HIV-1 infection. *J Infect Dis*, 2007, 195 : 951-959.
50. PAO D, FISHER M, HUE S et al. Transmission of HIV-1 during primary infection : relationship to sexual risk and sexually transmitted infections. *AIDS*, 2005, 19 : 85-90.
51. YERLY S, VORA S, RIZZARDI P et al. Acute HIV infection : impact on the spread of HIV and transmission of drug resistance. *AIDS*, 2001, 15 : 2287-2292.
52. VERNAZZA P, HIRSCHEL B, BERNASCONI E, FLEPP M. Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle. *Bull Méd Suisse*, 2008, 89 : 165-169.
53. CASTILLA J, DEL ROMERO J, HERNANDO V et al. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J AIDS*, 2005, 40 : 96-101.
54. MELO M, VARELLA I, NIELSEN K et al. Demographic characteristics, sexual transmission and CD4 progression among heterosexual HIV-1 serodiscordant couples followed in Porto Alegre, Brazil. 16th International AIDS Conference, Toronto, 13-18 August 2006.
55. BARREIRO P, DEL ROMERO J, LEAL M et al. Natural pregnancies in HIV-serodiscordant couples receiving successful antiretroviral therapy. *J AIDS*, 2006, 43 : 324-326.
56. QUINN TC, WAWER MJ, SEWANKAMBO N et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med*, 2000, 342 : 921-929.
57. KALICHMAN SC, DI BERTO G, EATON L. Human immunodeficiency virus viral load in blood plasma and semen : review and implications of empirical findings. *Sex Transm Dis*, 2008, 35 : 55-60.
58. LERT F, OBADIA Y et l'équipe de l'enquête VESPA. Comment vit-on en France avec le VIH/Sida ? *Population & Sociétés*, novembre 2004, 406.
59. LALLEMAND F, SALHI Y, LINARD F et al. Sexual dysfunction in 156 ambulatory HIV-infected men receiving highly active antiretroviral therapy combinations with and without protease inhibitors. *J AIDS*, 2002, 30 : 187-190.

60. FLORENCE E, SCHROOTEN W, DREEZEN C et al. Eurosupport Group. Prevalence and factors associated with sexual dysfunction among HIV-positive women in Europe. *AIDS Care*, 2004, *16* : 550-557.

Voyages

61. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2008. *BEH*, 2008, *25-26*.
62. D'ACREMONT V, CAVASSINI ML, TARR PE et al. VIH et voyage. *Rev Méd Suisse*, 2005, *1* : 1268-1274.
63. CASTELLI F, PATRONI A. The human immunodeficiency virus-infected traveller. *Clin Infect Dis*, 2000, *31* : 1403-1408.
64. BRENTLINGER PE, BEHRENS CB, KUBLIN JG. Challenges in the prevention, diagnosis, and treatment of malaria in human immunodeficiency virus-infected adults in sub-saharian Africa. *Arch Intern Med*, 2007, *167* : 1827-1836.

Vaccinations

65. BONETTI TC, SUCCI RC, WECKX LY et al. Tetanus and diphtheria antibodies and response to a booster dose in Brazilian HIV-1-infected women. *Vaccine*, 2004, *22* : 3707-3712.
66. DIEYE TN, SOW PS, SIMONART T et al. Immunologic and virologic response after tetanus toxoid booster among HIV-1- and HIV-2-infected Senegalese individuals. *Vaccine*, 2001, *20* : 905-913.
67. GLAURENCE JC. Hepatitis A and B immunizations of individuals infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med*, 2005, *118 (Suppl. 10A)* : 75S-83S.
68. ALBERTI A, CLUMECK N, COLLINS S et al. Short statement of the first European consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol*, 2005, *42* : 615-624.
69. WEISSMAN S, FEUCHT C, MOORE BA. Response to hepatitis A vaccine in HIV-positive patients. *J Viral Hepat*, 2006, *13* : 81-86.
70. LAUNAY O, GRABAR S, GORDIEN E et al. Immunological efficacy of a three-dose schedule of hepatitis A vaccine in HIV-infected adults : HEPAVAC study. *J AIDS*, *in press*.
71. DWORKIN MS, WARD JW, HANSON DL et al. Pneumococcal disease among human immunodeficiency virus -infected persons : incidence, risks factors, and impact of vaccination. *Clin Infect Dis*, 2001, *32* : 794-800.
72. BARRY PM, ZETOLA N, KERULY JC et al. Invasive pneumococcal disease in a cohort of HIV-infected adults : incidence and risk factors, 1990-2003. *AIDS*, 2006, *20* : 437-444.
73. PENARANDA M, FALCO V, PAYERAS A et al. Effectiveness of polysaccharide pneumococcal vaccine in HIV-infected patients : a case-control study. *Clin Infect Dis*, 2007, *45* : e82-e87.
74. LESPRIT P, PEDRONO G, MOLINA JM et al. Immunologic efficacy of a prime-boost pneumococcal vaccination in HIV-infected adults. *AIDS*, 2007, *21* : 2425-2434.
75. FINE AD, BRIDGES CB, DE GUZMAN AM et al. Influenza A among patients with human immunodeficiency virus : an outbreak of infection at a residential facility in New York city. *Clin Infect Dis*, 2001, *32* : 1784-1791.
76. KLEIN MB, LU Y, DELBALSO L et al. Influenzavirus infection is a primary cause of febrile respiratory illness in HIV-infected adults, despite vaccination. *Clin Infect Dis*, 2007, *45* : 234-240.
77. LIN JC, NICHOL KL. Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med*, 2001, *161* : 441-446.
78. NEUZIL KM, COFFEY CS, MITCHEL EF et al. Cardiopulmonary hospitalizations during influenza season in adults and adolescents with advanced HIV infection. *J AIDS*, 2003, *34* : 304-307.
79. YAMANAKA H, TERUYA K, TANAKA M et al. Efficacy and immunologic responses to influenza vaccine in HIV-1-infected patients. *J AIDS*, 2005, *39* : 167-173.
80. KROON FP, RIMMELZWAAN GF, ROOS MTL et al. Restored humoral immune response to influenza vaccination in HIV-infected adults treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 1998, *12* : F217-F223.
81. TASKER SA, TREANOR JJ, PAXTON WB et al. Efficacy of influenza vaccination in HIV-infected persons. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*, 1999, *131* : 430-433.
82. ATASHLI J, KALILANI L, ADIMORA AA. Efficacy and clinical effectiveness of influenza vaccines in HIV-infected individuals : a meta-analysis. *BMC Infect Dis*, 2006, *6* : 138.
83. SKIEST DJ, MACHALA T. Comparison of the effects of acute influenza and influenza vaccination on HIV viral load and CD4 cell counts. *J Clin Virol*, 2003, *26* : 307-315.
84. WEINBERG A, SONG LY, HANDELSMAN E et al. Safety and Immunogenicity of a quadrivalent vaccine to prevent human papillomavirus (HPV) in HIV-infected children : IMPAACT P1047. Poster 619a. 15th CROI, Boston, February 22-25, 2008.

85. TATTEVIN P, DEPARTUREAUX AG, CHAPPLAIN JM et al. Yellow fever vaccine is safe and effective in HIV-infected patients. *AIDS*, 2004, *18* : 825-827.
86. KENGSAKUL K, SATHIRAPONGSASUTI K, PUNYAGUPTA S. Fatal myeloencephalitis following yellow fever vaccination in a case with HIV infection. *J Med Ass Thai*, 2002, *85* : 131-134.
87. LEVIN MJ, GERSHON AA, WEINBERG A et al. Administration of live varicella vaccine to HIV-infected children with current or past significant depression of CD4(+) T cells. *J Infect Dis*, 2006, *194* : 247-255.
88. MARIN M, GÜRIS D, CHAVES SS et al. Prevention of varicella : recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR*, 2007, *56 (RR-4)* : 1-40.

ANNEXE 1. TABLEAU DES VACCINATIONS POUR LES PERSONNES INFECTÉES PAR LE VIH

Recommandations dans la population générale adulte ⁽¹⁾	Recommandations en cas d'infection par le VIH
1. VACCINS INERTES	
<p>Choléra oral Personnel de santé allant travailler auprès de patients ou dans des camps de réfugiés en période d'épidémie 1 administration orale</p>	Absence de données
<p>Diphtérie-tétanos-polio (dTP), avec la composante « d » diphtérie à dose réduite d'anatoxine diphtérique Tous les adultes, rappel tous les 10 ans ou Diphtérie-tétanos-polio-coqueluche acellulaire (dTPaC) Professionnels de santé ou de la petite enfance ; adultes ayant un projet parental dans les mois ou années à venir ou membres d'un foyer lors d'une grossesse (chez la mère le plus tôt possible après l'accouchement) ; adultes n'ayant pas reçu de vaccination coquelucheuse au cours des 10 dernières années (rattrapage coquelucheux notamment à l'occasion du rappel décennal diphtérie-tétanos-poliomyélite de 26-28 ans)</p>	Mêmes recommandations
<p>Encéphalite à tiques Séjour en zone rurale ou randonnée en forêt en Europe centrale, orientale et du Nord, au printemps ou en été 3 injections à M0, M1-M3, M5-M12, rappel 3 ans après la 3^e dose</p>	Mêmes recommandations
<p>Encéphalite japonaise Séjour en zone à risque (du Pakistan aux Philippines) et en saison de transmission 3 injections (J0, J7, J30), la dernière au moins 10 jours avant le départ ; rappel à 2 ans</p>	Mêmes recommandations
<p>Grippe Personnes de plus de 65 ans Professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des sujets à risque, personnel navigant des bateaux de croisière et des avions, personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides) Personnes séjournant dans un établissement de santé de moyen ou long séjour, quel que soit leur âge Personnes atteintes d'une des pathologies suivantes : affection bronchopulmonaire chronique dont asthme, dysplasie bronchopulmonaire et mucoviscidose ; insuffisance cardiaque grave ; néphropathie chronique grave ; drépanocytose ; diabète insulino-dépendant ; déficit immunitaire cellulaire Entourage des enfants de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave 1 injection annuelle</p>	Recommandée pour tous les patients 1 injection annuelle

Recommandations dans la population générale adulte ⁽¹⁾	Recommandations en cas d'infection par le VIH
<p>Hépatite A Infection chronique par le virus de l'hépatite B, hépatopathie chronique, risque d'exposition au VHA : voyage en zone d'endémie, jeunes des internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapée, hémophilie, polytransfusion, toxicomanie IV, homosexuels masculins Personnels de crèche, d'internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapée, personnels de traitement des eaux usées, personnels impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective Séjour dans un pays où l'hygiène est précaire, en particulier chez le voyageur porteur d'une maladie chronique du foie 1 dose suivie d'un rappel entre 6 et 12 mois</p>	<p>Recommandée si co-infection VHB et/ou VHC, toxicomanie IV, homosexuels masculins, voyages en zone d'endémie Contrôle du taux d'anticorps anti-VHA (IgG) après vaccination</p>
<p>Hépatite B Sujets accueillis dans les institutions psychiatriques Risque d'exposition au VHB : partenaires sexuels multiples, voyage en zone d'endémie, toxicomanes, patients susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux, candidats à une greffe d'organe...) Entourage (famille vivant sous le même toit) et partenaires sexuels d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'hépatite B Recommandée pour des séjours fréquents ou prolongés dans les pays à forte prévalence Obligatoire pour les personnels de santé 2 injections espacées d'un mois, rappel à 6 mois, protocole accéléré si départ rapide</p>	<p>Recommandé pour tous les patients, avec contrôle du taux d'anticorps anti-HBs après vaccination et surveillance annuelle</p>
<p>Leptospirose Égoutiers, employés de voirie, gardes-pêche, travailleurs agricoles, en particulier des rizières, personnels de traitement des eaux usées</p>	<p>Mêmes recommandations</p>
<p>Méningocoque – A et C Voyageurs devant séjourner dans une région touchée par une épidémie – ACYW135 Vaccination datant de moins de 3 ans et de plus de 10 jours exigé des pèlerins se rendant à La Mecque, voyageurs exposés se rendant dans une zone à risque avéré de méningite à méningocoque W135 1 injection 10 à 15 jours avant le départ</p>	<p>Mêmes recommandations</p>
<p>Papillomavirus humains Toutes les jeunes filles de 14 ans avec rattrapage pour les jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapport sexuels ou, au plus tard, dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle</p>	<p>Mêmes recommandations (voir texte)</p>
<p>Pneumocoque (vaccin polysidique 23 valences) Splénectomie, drépanocytose homozygote, syndrome néphrotique, insuffisance respiratoire, alcoolisme avec hépatopathie chronique, insuffisance cardiaque, antécédents d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque 1 injection tous les 5 ans</p>	<p>Vaccination recommandée (voir texte), avec rappel tous les 5 ans</p>

Recommandations dans la population générale adulte⁽¹⁾	Recommandations en cas d'infection par le VIH
Rage Personnes régulièrement exposées au virus de la rage des chauves-souris en France métropolitaine (chiroptérologues) Séjour prolongé ou aventureux et en situation d'isolement dans un pays à haut risque (Asie, en particulier en Inde) 3 injections J0, J7, J21-J28, rappel à 1 an	Mêmes recommandations Vérifier le taux d'anticorps post-vaccinal
Typhoïde Séjour prolongé ou dans de mauvaises conditions dans des pays où l'hygiène est précaire 1 injection 15 jours avant le départ	Mêmes recommandations
2. VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS	
BCG	Contre-indiqué
Fièvre jaune Indispensable pour tout séjour dans une zone intertropicale d'Afrique ou d'Amérique du Sud Une injection au moins 10 jours avant le départ Validité : 10 ans	Contre-indiqué en cas de déficit immunitaire sévère
Rougeole-oreillons-rubéole Personnes âgées de 17 à 28 ans n'ayant jamais été vaccinées contre la rougeole 1 injection	Absence de données chez l'adulte Contre-indiqué en cas de déficit immunitaire sévère
Rubéole Femmes de plus de 28 ans en âge d'avoir des enfants et non vaccinées	Absence de données chez l'adulte Contre-indiqué en cas de déficit immunitaire sévère
Varicelle Femmes en âge de procréer, notamment celles ayant un projet de grossesse, sans antécédent clinique de varicelle ; un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué Femmes n'ayant pas d'antécédent de varicelle dans les suites d'une première grossesse Post-exposition dans les 3 jours suivant l'exposition à un patient présentant une éruption (contrôle facultatif de la négativité de la sérologie) Personnes en contact étroit avec des immunodéprimés et dont la sérologie est négative 2 doses espacées de 4 à 8 semaines	Absence de données chez l'adulte Contre-indiqué en cas de déficit immunitaire sévère

(1) Calendrier vaccinal 2008, Avis du Haut conseil de la santé publique. BEH, 2008, 16-17 : 131-138.

ANNEXE 2. ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE (EXTRAIT DE LA CIRCULAIRE DGS/DHOS DU 15 JUIN 2007)

(Document proposé par le groupe d'experts [Rapport 2006 sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH sous la direction du Pr. P. Yeni] avec le concours de P. Massip, D. Lacoste et des équipes soignantes [CHU Bichat AP-HP, CHU de Toulouse, CHU de Besançon].)

L'éducation thérapeutique prend une dimension particulière dans la prise en charge des patients infectés par le VIH

L'éducation thérapeutique revêt, dans l'infection par le VIH, un intérêt essentiel dans trois domaines :

- l'observance thérapeutique ;
- la nécessité de prévention de la transmission du virus ;
- les complications liées au traitement.

Observance : une composante essentielle de l'éducation thérapeutique

Définition

L'observance est un comportement selon lequel la personne suit son traitement avec l'assiduité et la régularité optimales, selon les conditions prescrites et expliquées par le médecin. Elle est influencée par quatre paramètres sur lesquels il est possible d'agir :

- le facteur cognitif : connaissance de la maladie, des traitements antirétroviraux, de leur mode d'action, etc. ;
- le facteur comportemental : « routinisation » des prises, intégration dans le quotidien, etc. ;
- le facteur psychologique : dépression, exaltation, estime de soi, etc. ;
- le facteur social : notamment, l'intégration sociale.

Observance et traitement anti-VIH

L'efficacité des traitements antirétroviraux impose une observance maximale (> 95 p. 100), d'un niveau très supérieur à celui habituellement observé chez les personnes atteintes de maladies chroniques (où l'observance est, en moyenne, de 50 p. 100). L'efficacité virologique, et donc clinique, est étroitement corrélée à l'observance.

Une observance insuffisante favorise l'apparition de souches résistantes aux traitements, réduisant l'éventail des options thérapeutiques à proposer au patient, diminuant leur qualité de vie et augmentant les coûts liés à la prise en charge de l'infection (traitements plus coûteux, arrêts de travail, hospitalisations, etc.).

Chez les patients vivant avec le VIH, les difficultés d'observance dépendent de :

- facteurs liés aux traitements antirétroviraux :
 - contraintes alimentaires et/ou horaires liées à certains médicaments ;
 - nombre de comprimés et gélules, nombre de prises ;
 - administration de formes injectables ;
 - fréquence élevée des effets indésirables ;
 - manque de formes galéniques adaptées à l'enfant ;
 - peur de la transformation physique ;
- facteurs liés au patient ou à son environnement :
 - méfiance à l'égard de l'efficacité des traitements, pessimisme face à l'infection, méconnaissance de l'infection ;
 - co-morbidités souvent associées à une observance moins bonne : dépression, anxiété, usage d'alcool ou de drogues ;

- maladie vécue comme inexistante chez les patients asymptomatiques : la maladie est impalpable et les patients oublient le traitement. L'absence de bénéfice immédiat contraste avec l'apparition d'effets indésirables ou de contraintes ;
- paramètres de vulnérabilité sociale (hébergement, emploi, ressource) et de vulnérabilité affective (isolement), souvent associés à une observance moins bonne ;
- activités professionnelles, voyages, modes de vie, horaires décalés ;
- peur de la discrimination et de la rupture du secret professionnel.

Prévention : un enjeu majeur de l'éducation thérapeutique

La prévention de la transmission de l'infection par le VIH repose sur des mesures supposant l'adoption et le maintien de comportements spécifiques de la part du patient. L'augmentation de l'incidence des nouveaux cas d'infection par le VIH dans certaines populations à risque souligne l'importance de l'acquisition de ces comportements.

Complications du traitement

Les complications thérapeutiques sont fréquentes, en particuliers métaboliques et cardiovasculaires, et leur prévention impose l'adoption et le maintien de mesures hygiéno-diététiques.

Objectifs de l'éducation thérapeutique pour le patient

Les objectifs sont de permettre au patient l'acquisition de connaissances et de compétences, afin de pouvoir prendre en charge de manière active sa maladie, ses soins, la prévention de la transmission et sa surveillance, en partenariat avec les soignants.

Acquisition de compétences cognitives

- Comprendre l'infection, l'absence de guérison, la notion d'infection latente chronique ;
- Acquérir des connaissances sur la physiologie de l'appareil génital.
- Comprendre la notion de co-infection(s) et de co-morbidité(s).
- Comprendre le caractère transmissible et les modes de transmission (personne traitée ou non traitée).
- Comprendre les principes du traitement.
- Comprendre le suivi biologique et clinique de la maladie.
- Comprendre les résultats des examens complémentaires.
- Comprendre la notion de résistance au traitement et ses mécanismes.
- Comprendre le secret médical et professionnel.
- Savoir exprimer son vécu, ses difficultés de vivre avec la maladie.

Acquisition de compétences pratiques

- Comprendre l'ordonnance (validité, renouvelable ou non, ordonnance ALD...).
- Savoir reconnaître les médicaments ; apprendre le nom des médicaments et leur mode de conservation.
- Connaître les techniques d'injections éventuelles.
- Savoir gérer les effets indésirables les plus fréquents ou les plus prévisibles.
- Savoir que faire en cas de rupture de traitement (perte d'ordonnance, etc.).
- Savoir que faire en cas d'oubli ou de décalage dans la prise du traitement.
- Savoir que faire en cas de voyages programmés ou non programmés.
- Savoir que faire en cas d'affections intercurrentes (vomissements, etc.).
- Savoir que faire en cas de grossesse.
- Comprendre les dangers de l'automédication.

- Comprendre la complémentarité entre le médecin traitant et l'équipe spécialisée (prescriptions du médecin traitant, par exemple).
- Comprendre un essai clinique.
- Identifier une personne ressource dans l'équipe d'éducation thérapeutique.

Acquisition de conduites préventives

- Connaître et comprendre les moyens de protection.
- Savoir utiliser les moyens de protection, où se les procurer, etc.
- Savoir utiliser le dispositif relatif aux accidents d'exposition au risque viral.
- Pouvoir s'exprimer sur les conséquences de la maladie sur la vie sexuelle et affective et sur l'information au(x) partenaire(s).
- Comprendre les techniques de procréation sans risque, et comment y avoir accès.

Objectifs de l'éducation thérapeutique pour les professionnels

- Maintenir ou restaurer une réponse immunologique et une réponse virologique optimale.
- Maintenir ou restaurer si nécessaire une qualité de vie affective, psychologique et sociale équivalente à celle de la population non infectée.

Actions d'éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique doit s'inscrire dans une prise en charge globale, médicale, psychologique et sociale et centrée sur le patient. L'éducation thérapeutique doit être accessible et proposée à tous les patients. Elle peut avoir lieu en séances individuelles ou collectives. Les intervenants sont spécifiquement formés à l'éducation thérapeutique et disposent de temps réservé à cette activité.

Entretiens individuels avec les patients

À titre indicatif :

- Entretiens individuels avec les patients par une équipe pluridisciplinaire avec des personnes formées à l'éducation thérapeutique :

- un infirmier diplômé d'État ;
- et/ou un psychologue ;
- et/ou un assistant social ;
- et/ou une diététicienne ;
- et/ou un médecin ;
- et/ou un pharmacien ;
- et/ou un technicien de recherche clinique ;
- et/ou un patient ou un représentant des associations des malades et des usagers du système de santé.

À titre indicatif, les séances se déroulent sous forme d'entretiens individuels d'une durée moyenne de 45 minutes, dans un lieu dédié à l'éducation thérapeutique.

Ces entretiens permettent :

- d'établir un diagnostic éducatif, psychologique, culturel et social :
 - statut social, juridique, habitus et mode de vie, ressources matérielles ;
 - existence ou non d'une personne ressource (personne de confiance, proche, famille, etc.) ;
 - niveau d'études (analphabétisme, etc.), barrière linguistique ;
 - solitude, secret ;
 - vie associative ;
 - existence ou non d'un médecin traitant ;
 - adresse ou, à défaut, domiciliation ;

- accessibilité de la personne (téléphone ou non) ;
- identifier les représentations du patient, ses croyances, ses attitudes et ses connaissances vis-à-vis de la maladie ;
- identifier un recours à des médecines traditionnelles ou alternatives ;
- repérer les fausses croyances relatives aux traitements ou aux modes de transmission ;
- identifier le niveau d'acceptation de la maladie (de la compréhension au déni) ;
- identifier les priorités dans le diagnostic, le suivi, le traitement ;
- évaluer l'activité et la santé sexuelle ;
- identifier un désir de parentalité non exprimé ;
- d'établir un diagnostic médical (si intervention d'un médecin) :
 - stade de l'infection ;
 - succès ou échec du traitement antirétroviral ;
 - co-morbidités associées ;
 - effets indésirables des traitements ;
- d'orienter la personne vers des structures ou professionnels adaptés à la situation diagnostiquée :
 - service social ;
 - professionnels non médicaux (psychologue, nutritionniste, diététicienne, kinésithérapeutes) ou médicaux ;
 - réseaux de santé ;
 - association des malades et des usagers du système de santé.

De ce diagnostic vont émerger la méthode pédagogique et les objectifs éducatifs qui seront abordés au cours des séances d'éducation ultérieures.

Entretiens de groupe : possibilité d'ateliers à thème

Les thèmes suivants peuvent être cités à titre d'exemple :

- j'adapte mon traitement à ma vie ;
- ma lipodystrophie, j'en parle à qui ?
- je voyage avec mon traitement ;
- comment manger avec mon traitement ?
- l'activité physique, comment ça « marche » ;
- je n'ose pas révéler ma séropositivité ;
- je n'arrive pas à négocier la prévention, etc.

À quel moment l'éducation thérapeutique doit-elle être proposée ?

- Découverte de la maladie.
- Phase de préparation au traitement.
- Initiation de traitements.
- Modification du traitement antirétroviral.
- Durant le suivi par des reprises éducatives en cas d'événements intercurrents significatifs.
 - En cas d'échec thérapeutique.

La fréquence des consultations d'éducation thérapeutique est à adapter au profil des patients. Ces séances sont particulièrement importantes dans des moments clé de prise en charge de la maladie ou lors de la survenue d'événements d'ordre psychosocial (rupture sentimentale, déménagement, prise ou perte d'emploi, formation d'un couple, etc.). À titre indicatif, 2 à 3 séances annuelles peuvent suffire chez un patient asymptomatique non traité, compte tenu des compétences à acquérir, alors que plusieurs séances mensuelles sont nécessaires chez un patient fragilisé en échec thérapeutique. La part de l'aide à la prise médicamenteuse varie dans le contenu des séances d'éducation thérapeutique en fonction des profils des patients.

Supports

- Le dossier du patient (clinique, examens biologiques, immunologiques...).
- Le cahier de suivi des consultations d'éducation thérapeutique.
- Les plans de prise des médicaments.
- Les piluliers (mise en pratique de la planification des prises journalières).
- Les brochures d'information (disponibles auprès de l'INPES).
- Le chevalet pour l'éducation thérapeutique.
- Des échantillons de comprimés, gélules pour visualiser couleur, forme et taille.
- Des documents spécifiques pour les traitements injectables (reconstitution, techniques d'injections, etc.).
- Les CD-ROM, DVD et vidéo.
- Le recours à l'interprétariat professionnel.

Formation des professionnels

L'éducation thérapeutique se conçoit dans une dynamique centrée sur le patient et suppose une variété d'outils pédagogiques et une compétence justifiant une formation particulière. L'actualisation des connaissances sur l'éducation thérapeutique, l'observance, la prévention est également utile. Le professionnel de santé ou l'acteur de santé doit connaître la pathologie liée au VIH, la physiopathologie et les traitements ainsi que la prévention, mais doit également posséder des compétences pédagogiques et des capacités d'échange et de partage. Un certain nombre de formations peuvent être citées à titre indicatif parmi lesquelles :

- diplôme universitaire d'éducation du patient (DUEP) ;
- diplôme interuniversitaire (DIU) de pédagogie médicale ;
- IPCEM-formation ;
- une sélection de formations diplômantes en promotion de la santé, éducation pour la santé et éducation du patient recensées par l'INPES (www.inpes.sante.fr) ;
- les formations dispensées par les sociétés savantes.

Évaluation

Il sera nécessaire de prendre en compte les éléments fournis par la HAS dans le référentiel à paraître.

L'évaluation ne porte pas uniquement sur les compétences acquises par le patient, mais également sur sa satisfaction et, plus largement, sur l'ensemble du programme (efficacité, intégration au processus de soins, coût, etc.). Les acteurs du programme doivent être partie prenante de l'évaluation et l'ensemble des acteurs concernés doit y être associé.

7

Complications associées au VIH et aux traitements antirétroviraux

ANOMALIES DE LA RÉPARTITION DES GRAISSES

Au cours de ces dernières années, des progrès importants dans la compréhension des mécanismes conduisant aux anomalies de la répartition des graisses chez les patients sous traitements antirétroviraux ont permis de mieux identifier les choix thérapeutiques qui permettent soit de prendre en charge ces anomalies, soit de les prévenir.

Présentation clinique et diagnostic de la lipodystrophie

Les anomalies de la répartition des graisses, ou lipodystrophie, doivent être suspectées devant une ou des transformations morphologiques observées sous traitement antirétroviral indépendamment d'une variation du poids corporel.

Deux présentations cliniques sont à distinguer :

- une fonte adipeuse, ou lipo-atrophie, située plus volontiers au niveau du visage (aspect émacié caractéristique), des fesses et des membres avec visualisation anormale des veines ;
- une accumulation du tissu adipeux, ou lipohypertrophie, essentiellement au niveau du tronc avec une augmentation du tissu graisseux intra-abdominal, une augmentation du volume des seins, du cou et de la région cervicale (bosse de bison).

Les deux formes coexistent fréquemment chez un même patient et sont souvent associées à des troubles lipidiques et glucidiques.

L'examen clinique est essentiel pour évaluer ces anomalies :

- la mesure du poids, du tour de taille, du tour de hanches ainsi que du tour de poitrine, sont les seules mesures accessibles facilement en pratique. Ces mesures doivent être réalisées avant l'introduction de toute thérapeutique antirétrovirale, puis à intervalles réguliers (une fois/an) sous traitement (Ala) ;
- la quantification du tissu adipeux est possible mais réservée en pratique aux essais thérapeutiques. Le DEXA-scan permet une évaluation quantitative de la répartition segmentaire de la masse grasse et de la masse maigre. L'évaluation de la répartition des graisses au niveau abdominal (surfaces de tissu adipeux sous-cutané et viscéral) requiert la réalisation d'une coupe de scanner en L4.

Épidémiologie

La prévalence de la lipodystrophie a notablement diminué au cours de ces dernières années. Chez les patients de la cohorte Suisse, ayant débuté un traitement antirétroviral

entre 2003 et 2006, celle-ci est significativement plus faible comparé à ceux traités dans la période 2000-2002 [1]. Cette situation correspond à l'abandon de molécules les plus délétères sur le tissu adipeux, comme la stavudine et la zidovudine, et à une prescription plus large d'abacavir et de ténofovir.

Physiopathologie de la lipodystrophie

Parmi les nombreux facteurs favorisant l'apparition d'une lipodystrophie, le traitement antirétroviral (INTI et IP) joue un rôle primordial. Les INTI, en particulier les dérivés thymidiniques (stavudine, zidovudine), ont une action directe sur la mitochondrie en inhibant la polymérase γ . Ils diminuent l'ADN mitochondrial et l'expression des protéines de la chaîne respiratoire et augmentent la production de dérivés réactifs de l'oxygène [3]. La stavudine et la zidovudine induisent une lipolyse et, dans certaines conditions, une apoptose des adipocytes. Elles agissent sur la différenciation adipocytaire et sont impliquées dans l'activation de production de cytokines pro-inflammatoires. Certains IP sont également associés à une altération de la différenciation adipocytaire, un stress oxydant et la production de cytokines pro-inflammatoires [3, 4].

Prise en charge d'une lipodystrophie

Devant un patient présentant une lipodystrophie, le médecin devra reprendre l'historique de la maladie VIH et des antirétroviraux (efficacité, toxicité), évaluer l'état nutritionnel et les habitudes alimentaires en lien avec une diététicienne, faire le point sur le risque cardiovasculaire et dépister d'éventuelles anomalies métaboliques lipidiques et glucidiques.

Prise en charge d'une lipo-atrophie

Trois types d'interventions peuvent être distingués.

Modification du traitement antirétroviral

La stavudine et la zidovudine doivent être interrompues et remplacées par un INTI moins toxique (ténofovir, abacavir) (Ala) [5]. Un traitement sans INTI peut être proposé. Deux études ont démontré le bénéfice d'un traitement comportant INNTI + IP/r chez des patients en succès virologique [6, 7] (Ala). Ce type d'association devra tenir compte de l'historique du traitement antirétroviral, des échecs et des résistances éventuelles. Toute modification du traitement antirétroviral doit conduire à une réévaluation de la charge virale plasmatique dans le mois qui suit le changement.

L'utilisation des nouvelles classes thérapeutiques (antagoniste du CCR5, inhibiteur d'intégrase) ne peut être recommandée en l'absence de données de l'impact de ces molécules sur le tissu adipeux. En revanche, ces nouvelles molécules doivent être évaluées dans le cadre d'essais cliniques à venir.

Intervention au niveau du visage

Lorsqu'elle est marquée, la lipo-atrophie a un retentissement psychologique important sur les patients. Il est donc possible de proposer une intervention au niveau du visage en complément de la modification du traitement antirétroviral. Certaines techniques sont chirurgicales et d'autres peuvent être effectuées en cabinet de ville

- *Produits de comblement.* Le principe est d'obtenir l'épaississement progressif du derme par des injections intradermiques de produits plus ou moins résorbables provoquant une néocollagénose. Les produits résorbables nécessitent des injections itératives à intervalles réguliers de trois mois à un an ou plus en fonction des produits utilisés :

– *acide polylactique*. Résorbable lentement et immunologiquement inerte, l'acide polylactique (New-Fill®) est très largement utilisé en chirurgie orthopédique et maxillofaciale ainsi que dans la correction des rides et cicatrices. Son mécanisme d'action repose sur une augmentation de la production de collagène par stimulation de la formation de fibroblastes et augmentation de la fibrose. L'efficacité du New-Fill® dans la lipo-atrophie des patients VIH a été bien démontrée [8]. La durée de l'efficacité du traitement peut être estimée entre 1 et 3 ans. Des nodules sous-cutanés, non visibles, mais palpables sont possibles. Le New-Fill® stimulant aussi la fibrose du tissu, il est préférable de choisir un autre produit en cas de dermabrasion antérieure ou de traitement par Roaccutane® pour l'acné. Sur des lipo-atrophies profondes et anciennes, le New-Fill® n'est pas toujours efficace et il faut envisager une autre solution si aucun bénéfice substantiel n'est noté après une série de cinq injections. Le produit et l'injection sont pris en charge à 100 p. 100 par l'assurance maladie dans cette indication ;

– *acide hyaluronique*. C'est un polysaccharide, composant de la matrice extracellulaire du derme. Bien toléré, il possède de fortes propriétés volumatrices mais sa résorption est rapide (quelques mois). Le Restylane SubQ® est une nouvelle forme, plus stable et plus durable (de 10 à 18 mois), utilisée en esthétique pour combler les sillons profonds ;

– *gel de polyacrylamide* [9]. Le gel de polyacrylamide (Eutrophill®) agit comme un substitut temporaire de la matrice extracellulaire et se dégrade progressivement sur environ 5 ans. Un essai clinique de l'ANRS est en cours, comparant la tolérance et l'efficacité de l'Eutrophill® versus New-Fill® ;

– *hydroxylapatite de calcium*. L'hydroxylapatite de calcium (Radiess®) synthétique vient d'être approuvé pour la lipo-atrophie faciale liée au VIH aux États-Unis, mais il y a peu de recul en France dans cette indication (<http://www.fda.gov/oashi/aids/listserve/archive.html>) ;

– *gel d'alkylimide*. Le BioAlcamid® est un gel d'alkylimide non résorbable. Il est injecté sous le derme. C'est une endoprothèse injectable qui permet d'apporter des volumes moyens à importants pour combler des lipo-atrophies profondes en une seule séance, avec un résultat visible immédiatement. Une membrane souple et stable de 0,02 mm d'épaisseur (l'encapsulation périprothétique) se forme autour du gel. Le recul sur ce produit en France est de 4 ans. Son effet semble permanent. L'administration de ce produit nécessite un geste chirurgical car l'aiguille d'injection est assez grosse (trocart). Le BioAlcamid® a l'avantage d'être extractible en cas de correction excessive.

Le coût est d'environ 1 200 euros pour une lipo-atrophie moyenne, à la charge du patient. Dans la lipo-atrophie sévère des fesses, la position assise est intenable, source de souffrances et de handicap fonctionnel. Le BioAlcamid® permet de restaurer les pertes de volume, quelle que soit leur importance au niveau des fesses, mais n'est pas pris en charge par l'assurance maladie, avec un coût global supérieur à 15 000 euros. Les prothèses de fesses peuvent aussi être utilisées si une augmentation importante de volume est nécessaire, mais leur implantation latérale ne permet pas de traiter les creux internes et inférieurs. Une demande spécifique motivée doit être effectuée auprès de la CPAM pour obtenir une demande de prise en charge. La lipostructure (injection de graisse) est en cours d'évaluation dans les zones non corrigées par les prothèses. Elle peut être discutée en complément, malgré une résorption possible, et est prise en charge.

• *Chirurgie : autogreffe de tissu adipeux ou lipostructure par la technique de Coleman*. Le principe est de prélever de la graisse du patient à un endroit où elle est en quantité normale ou excédentaire, le plus souvent au niveau abdominal. Après centrifugation, elle est réinjectée sous la peau des zones atrophiées, dans les joues et/ou les tempes. Cette méthode n'est applicable que si la quantité de graisse prélevable est suffisante et nécessite une anesthésie générale. Cette technique dure au-delà d'un an, sans complications [10]. La graisse peut parfois se résorber en quelques années et une ré-intervention chirurgicale peut être nécessaire. Cet acte est pris en charge dans l'indication spécifique des lipo-atrophies iatrogènes liées au VIH, après accord préalable de l'assurance maladie.

Traitements médicaux

Plusieurs essais ont évalué l'intérêt des thiazolidinediones, antidiabétiques oraux ayant un effet sur PPAR- γ et donc sur la différenciation adipocytaire. L'étude de Carr et al. [11] réalisée chez 108 patients ne met en évidence aucun bénéfice de la rosiglitazone sur la masse grasse après 48 semaines de traitement. En revanche, dans l'étude LIPIOT ANRS 113, un bénéfice de la pioglitazone est démontré mais seulement lorsque la stavudine n'est pas une composante du traitement [12]. Ces résultats suggèrent que la pioglitazone peut être utile dans le traitement correctif de la lipo-atrophie chez les sujets ne recevant plus de stavudine. Elle peut être proposée en l'absence de contre-indications chez des patients ayant une lipo-atrophie sévère avec un retentissement fonctionnel ou psychologique important, chez qui l'arrêt des analogues de la thymidine ou celui de tous les INTI n'a pas entraîné d'amélioration de la lipo-atrophie (Aia).

Prise en charge d'une lipohypertrophie

La lipohypertrophie est caractérisée le plus souvent par une accumulation de tissu adipeux dans la région cervicale (bosse de bison) et dans l'abdomen en périviscéral et est souvent associée à une fonte du tissu adipeux périphérique (visage et membres).

La prise en charge de la lipohypertrophie est difficile, souvent peu satisfaisante et associe plusieurs approches :

- la pratique des règles hygiénodététiques et d'un exercice physique régulier (jogging, marche, natation, gymnastique, etc.) ;
- la modification du traitement antirétroviral au profit d'antirétroviraux moins délétères sur le plan métabolique lorsque la situation virologique le permet (le plus souvent arrêt des IP [Aia]) ;
- l'évaluation et la prise en charge des anomalies métaboliques souvent associées (hyperlipidémie, insulino-résistance).

D'autres traitements peuvent être proposés en cas d'échecs :

- la *chirurgie plastique*. Si l'accumulation de graisse cervicale, mammaire ou abdominale est importante et invalidante, le recours à un remodelage par une technique de lipoaspiration qui ne concerne que le tissu sous-cutané est possible. Le patient doit être averti du risque de récurrence plus important que dans la population générale. Ce type d'intervention peut être remboursé après une demande d'entente préalable auprès de l'assurance maladie ;
- les *analogues de la GH-RH*. Leur place reste toujours discutée. Une étude récente évaluant un analogue de la GH-RH, la tésamoréline versus placebo, chez 412 patients infectés par le VIH et lipohypertrophiques, a montré une diminution de 15 p. 100 du tissu adipeux viscéral après 26 semaines de traitement sans conséquence sur le métabolisme lipidique (Ala) [13]. Compte tenu de l'absence d'AMM européenne dans cette indication, celle-ci ne peut être recommandée ;
- la *metformine*. Aucune étude n'a fait la preuve d'une efficacité suffisante pour justifier une recommandation [14].

RISQUE CARDIOVASCULAIRE ET MÉTABOLIQUE

Données épidémiologiques

À l'heure actuelle, en France, les maladies cardiovasculaires constituent la quatrième cause de décès des patients infectés par le VIH [15]. Le risque de maladies cardiovasculaires et en particulier d'infarctus est plus élevé que dans la population générale [16-18]. Trois raisons principales peuvent expliquer cette différence entre les patients infectés par le VIH et les non infectés :

- une *fréquence élevée de facteurs de risque cardiovasculaires* chez les patients infectés par le VIH, en particulier le tabagisme [19-21] ;
- l'*exposition aux antirétroviraux* [18] et, en particulier, la durée d'exposition aux IP [22-23]. Cet effet s'explique en partie par les effets métaboliques des antirétroviraux, la dyslipidémie, l'insulino-résistance et le diabète de type 2. Cependant, c'est surtout au début de l'exposition que le risque est augmenté par rapport à celui de patients non infectés par le VIH, ce qui suppose d'autres mécanismes. L'effet de l'exposition aux INNTI n'est pas mis en évidence dans D:A:D, mais la durée d'exposition à cette famille est encore faible dans le travail publié en 2007. Plus récemment, le même groupe a rapporté des résultats mettant en évidence une association entre le risque d'infarctus du myocarde et l'utilisation d'abacavir (RR = 1,90) ou de didanosine (RR = 1,49) [24] pour les patients sous ces molécules, jusqu'à 6 mois après leur arrêt. Ce lien n'est pas expliqué par les facteurs de risque classiques d'infarctus du myocarde. En l'absence de données complémentaires ou d'analyses évaluant le ténofovir, lui aussi souvent administré en relais, il est difficile de trancher sur le caractère causal de l'association abacavir et infarctus du myocarde. Une étude cas-témoin portant sur les facteurs de risque de l'infarctus du myocarde au sein de la FHDH est en cours et devrait apporter des informations complémentaires sur ce point ;
- les *effets propres de l'infection par le VIH*, mis en lumière par les résultats inattendus de l'essai SMART [25]. Cet essai de traitement intermittent fondé sur les CD4 comparé à traitement continu chez 5 742 patients a été interrompu précocement en raison du nombre plus élevé de décès et d'infections opportunistes dans le bras « traitement intermittent » que dans le bras « traitement continu » (*hazard ratio* [HR] = 2,6). Contrairement à ce qui était attendu, le taux d'événements cardiovasculaires a été plus élevé dans le « bras interruption » que dans le bras « maintien » (HR = 1,6), en liaison avec la réplication virale. L'analyse des marqueurs d'inflammation a également mis en évidence l'augmentation des taux d'IL-6 et de D-dimères chez les patients qui arrêtent le traitement et l'association de ces marqueurs avec le risque de maladie cardiovasculaire [26]. Dans l'essai d'interruption STACCATO, il existe une modification des marqueurs d'activation endothéliale (sVCAM, adiponectine, MCP-1, IL-10), associée à la valeur de la charge virale, lors de l'interruption du traitement antirétroviral [27].

Parallèlement, l'athérosclérose carotidienne infraclinique mesurée par l'épaisseur intima-média (IMT) est plus fréquente chez les sujets infectés par le VIH par rapport aux sujets non infectés et plusieurs études mettent en évidence le rôle possible d'un taux de CD4 bas [28-30]. Dans l'une d'entre elles, la réponse CD8 spécifique anti-CMV expliquait la différence d'IMT entre les patients infectés par le VIH et les patients contrôles [31].

Au total, même si tous les mécanismes ne sont pas encore bien compris, il apparaît que l'infection par le VIH, d'une part, et le traitement antirétroviral, d'autre part, confèrent au patient un surrisque cardiovasculaire, en particulier d'infarctus du myocarde.

Des essais cliniques sont nécessaires, en particulier chez les patients naïfs, ainsi que des essais physiopathologiques pour mieux comprendre l'impact du VIH.

Risque cardiovasculaire

Les facteurs de risque classiques sont retrouvés chez les patients infectés par le VIH avec la même fréquence que dans la population générale, avec toutefois un tabagisme actif plus important chez les personnes infectées par le VIH (Tableau 7-1).

Les paramètres spécifiques aux patients infectés par le VIH comprennent le VIH lui-même, un traitement par IP depuis plus de 2 ans, l'obésité abdominale, une dyslipidémie

Tableau 7-1 Facteurs de risque cardiovasculaires selon l'Afssaps (mars 2005)

Âge : homme de 50 ans ou plus ; femme de 60 ans ou plus ou ménopausée
Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce
Infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou chez un parent du premier degré de sexe masculin
Infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 65 ans chez la mère ou chez un parent du premier degré de sexe féminin
Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
Hypertension artérielle permanente traitée ou non
Diabète sucré
HDL-cholestérol inférieur à 0,40 g/l (1 mmol/l), quel que soit le sexe
Facteur « protecteur »
HDL-cholestérol supérieur ou égal à 0,60 g/l (1,5 mmol/l) : soustraire alors un risque au score de niveau de risque

(HDL-hypocholestérolémie, hypertriglycéridémie et augmentation des LDL petites et denses), l'augmentation de cytokines pro-inflammatoires et des protéines d'adhésion (TNF- α , IL-1, IL-6, VCAM, ICAM, D-dimères...).

Comment mesurer le risque cardiovasculaire ?

Un score de risque cardiovasculaire se calcule après avoir identifié les facteurs de risque cardiovasculaires connus (voir Tableau 7-1). Tout patient infecté par le VIH est considéré comme à risque cardiovasculaire au moins intermédiaire.

Définition des patients à haut risque

Les patients à haut risque cardiovasculaire sont :

- les sujets ayant déjà présenté une maladie coronaire ou vasculaire avérée (accident vasculaire cérébral ou artériopathie des membres inférieurs > au stade 2) ;
- les patients ayant un diabète de type 2 avec une atteinte rénale (protéinurie > 300 mg/24 h ou clairance de la créatinine < 60 ml/min) ou diabétiques avec au moins deux autres facteurs de risque cardiovasculaires, incluant une microalbuminurie > 30 mg/24 h) ;
- les sujets ayant un score de risque de maladie coronaire à 10 ans supérieur à à 20 p. 100.

Prise en charge et prévention du risque cardiovasculaire

L'objectif principal est d'identifier, en prévention primaire, les patients à plus haut risque de présenter un événement cardiovasculaire en utilisant un traitement ayant démontré son efficacité en termes de réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire dans la population générale (aspirine, hypolipémiants, antihypertenseurs).

- *Prise en charge du sevrage du tabagisme.* Celle-ci doit être une priorité compte tenu de son impact fort sur le risque d'infarctus du myocarde (infarctus du myocarde, réduction du risque de 20 p. 100) et des autres risques de complications (cancers...). Ce sevrage requiert un patient très motivé et peut nécessiter une équipe spécialisée (utilisation de substituts nicotiniques larges, anxiolytiques voire antidépresseurs, soutien psychologique...). Un essai ANRS évaluant différentes stratégies de sevrage est en préparation.

- *(Ré)-apprentissage des règles diététiques.* Au besoin en s'aidant d'une consultation spécialisée diététique. Des supports d'information en direction des patients et des médecins sont disponibles (mangerbouger.fr, inpes.sante.fr).

- *Exercice physique.* L'exercice physique régulier et soutenu doit être proposé (30 à 40 min/j, si possible ou 1 heure 3 fois par semaine). Après 50 ans et/ou en cas de facteurs de risque cardiovasculaires multiples ou de reprise de l'exercice après un long laps de temps, une épreuve d'effort auprès d'un cardiologue est souhaitable.

- *Aspirine.* L'aspirine doit être prescrite en fonction du risque cardiovasculaire défini. Une faible posologie est recommandée (75-325 mg/j) dans la population générale en prévention primaire chez les patients à haut risque de présenter un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire (score de risque d'infarctus du myocarde à 10 ans supérieur à 20 p. 100).

- *Dyslipidémie.* Concernant la dyslipidémie, les recommandations Afssaps devraient être adaptées en considérant l'infection par le VIH comme un facteur de risque indépendant d'infarctus du myocarde.

Ainsi tout patient infecté par le VIH doit-il avoir un LDL-cholestérol inférieur à 1,9 g/l, puis l'objectif de valeur du LDL-cholestérol diminue en fonction des autres facteurs de risque (Tableau 7-II). La valeur cible de LDL-cholestérol doit être atteint préférentiellement via les interventions hygiéno-diététiques et la modification du traitement antirétroviral.

L'HTA doit être traitée selon les mêmes recommandations que dans la population générale en prenant en compte les interactions médicamenteuses potentielles. L'objectif thérapeutique est une pression artérielle (PA) inférieure à 140/90 mmHg et, chez le patient diabétique et/ou insuffisant rénal, une PA inférieure à 130/80 mmHg [32].

Le traitement de la coronaropathie du VIH est identique à celle du patient non VIH. L'efficacité des techniques de revascularisation coronaire, comparativement à la population non VIH, est en cours d'évaluation (étude ANRS PACS).

- *Quand adresser le patient à une consultation cardiologique ?* Chaque équipe doit identifier des correspondants cardiologues capables de prendre en charge rapidement un patient si nécessaire. Les patients à haut risque cardiovasculaire doivent être adressés en consultation cardiologique pour bilan (Figure 7-1).

Tableau 7-II Adaptation proposée des recommandations de l'Afssaps pour la prise en charge du LDL-cholestérol chez le patient infecté par le VIH

Niveau du risque	Facteur de risque (FDR)	Objectif de LDL-cholestérol à atteindre
Patient à risque intermédiaire	Infection par le VIH Sans aucun autre FDR	LDL-cholestérol < 1,9 g/l (< 4,9 mmol/l)
	Infection par le VIH Avec 1 autre FDR	LDL-cholestérol < 1,6 g/l (< 4,1 mmol/l)
	Infection par le VIH > 2 autres FDR	LDL-cholestérol < 1,3 g/l (< 3,4 mmol/l)
Patient à haut risque	Infection par le VIH avec antécédents cardiovasculaires avérés ⁽¹⁾ ou diabète de type 2 à haut risque	LDL-cholestérol < 1,0 g/l (< 2,6 mmol/l)

(1) Antécédents coronaires (angor stable et instable, revascularisation, infarctus du myocarde, infarctus du myocarde silencieux documenté) ; accident vasculaire cérébral ischémique ; artériopathie oblitérante des membres inférieurs à partir du stade II.

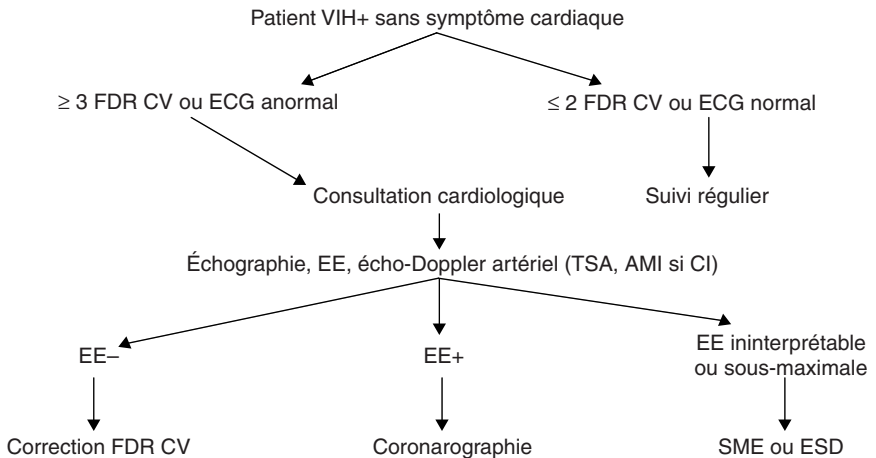


Figure 7-1 Arbre décisionnel des explorations en prévention primaire du risque cardiovasculaire. FDR : facteur de risque cardiovasculaire ; EE : épreuve d'effort maximale ; SME : scintigraphie myocardiographique d'effort ; ESD : échocardiographie de stress ; TSA : tronc supra-aortique ; AMI : artères des membres inférieures ; CI : claudication intermittente ; CV : cardiovasculaire.

Anomalies lipidiques

Définition et physiopathologie

Les anomalies lipidiques sont fréquentes sous traitement antirétroviral, qu'il s'agisse d'une hypertriglycéridémie (TG > 2 g/l, soit > 2,3 mmol/l) ou d'une hypercholestérolémie, liée à une élévation du LDL-cholestérol (> 1,6 g/l, soit 4,1 mmol/l) associée ou non à une diminution du HDL-cholestérol (< 0,35 g/l, soit 0,9 mmol/l). Elles varient selon la nature du traitement, l'âge, l'état nutritionnel, le terrain génétique, l'état d'immunodépression et d'inflammation chronique.

La physiopathologie des modifications des paramètres lipidiques reste partiellement incomprise en raison de la multiplicité des mécanismes invoqués. Il existe très probablement une relation entre les troubles du métabolisme lipidique et le syndrome lipodystrophique et le VIH. La responsabilité individuelle de chaque antirétroviral est difficile à évaluer en raison de leur prescription associée. Cependant, il a été montré que certains IP, dont le ritonavir, ont un effet direct hépatique sur la production de VLDL. Tous les IP n'ont pas la même « toxicité » lipidique ; l'atazanavir et le saquinavir entraînent le moins de troubles. Cependant, le recul est encore limité et l'utilisation du ritonavir à faibles doses suffit à modifier les paramètres lipidiques. Des anomalies lipidiques peuvent aussi s'observer avec les INTI et les INNTI (éfavirenz).

Les premiers résultats de tolérance des nouvelles classes thérapeutiques – inhibiteur d'intégrase ou inhibiteurs de CCR5 – suggèrent que ces molécules n'ont que peu ou pas d'effets métaboliques et hyperlipémiants à court terme.

Diagnostic

Le bilan lipidique doit être fait après un jeûne de 12 heures, en régime alimentaire stable. L'exploration d'une anomalie lipidique (EAL, selon la nomenclature) comporte un dosage du cholestérol total, du HDL-cholestérol et des triglycérides et un calcul du LDL-cholestérol.

Celui-ci ne peut être effectué quand le taux de triglycérides est supérieur à 4 g/l (4,5 mmol/l). Le dosage direct du LDL-cholestérol ou de l'apolipoprotéine B (Apo B) peut alors être réalisé. Ce bilan doit être réalisé avant toute initiation de traitement antirétroviral, puis régulièrement une fois par an sous traitement antirétroviral. En cas d'anomalie et d'intervention thérapeutique, les contrôles peuvent être plus réguliers jusqu'à la normalisation ou la stabilisation.

Prise en charge thérapeutique

Principes généraux de prise en charge

Dans un premier temps, les erreurs alimentaires (absorption excessive d'alcool, de produits sucrés ou de graisses d'origine animale) doivent être recherchées en lien avec une consultation diététique spécialisée si nécessaire. L'incitation à l'exercice musculaire doit être constante.

Dans un second temps, la modification du traitement antirétroviral peut comprendre la substitution de l'IP/r au profit d'un IP/r moins lipido-toxique, comme l'atazanavir ou le saquinavir, ou au profit d'un INNTI si celui-ci n'a pas été utilisé. Parmi les INNTI, l'efavirenz peut être responsable d'une augmentation des triglycérides et du cholestérol total, alors que la névirapine est caractérisée par une augmentation du HDL-cholestérol.

L'utilisation de l'inhibiteur d'intégrase (raltégravir) ou d'un inhibiteur de CCR5 (maraviroc chez les patients dont le tropisme viral le permet) mérite d'être évaluée dans des essais cliniques contrôlés dans cette indication.

Enfin, la mise en route d'un traitement hypolipémiant (fibrates, statines) n'est pas dénuée de risque chez le patient infecté par le VIH en raison des interactions possibles (voie 3A4 du cytochrome P450) et du risque accru de rhabdomyolyse et d'hépatite).

Les différentes classes d'hypolipémiants ainsi que leurs propriétés sont détaillées dans le tableau 7-III. Le choix des hypolipémiants est donc fonction des paramètres lipidiques à modifier. Des associations sont possibles après avis spécialisé. L'association statine-fibrate est susceptible d'entraîner une majoration du risque de rhabdomyolyse.

Tableau 7-III Différentes classes d'hypolipémiants et leurs effets dans la population générale

Classe ou produit	Mécanisme d'action	Principales modifications lipidiques
Statines	Inhibition de la synthèse du cholestérol	↓ LDL 20-60 p. 100 ↓ TG 10-30 p. 100
Fibrates	Agoniste PPAR- α	↓ TG 30-50 p. 100 ↑ HDL 5-15 p. 100 ↓ LDL 10-20 p. 100
Résines Colestyramine	Diminution de la réabsorption des acides biliaires	↓ LDL 15-25 p. 100 (↓ TG)
Ézétimibe	Inhibition de l'absorption digestive du cholestérol	↓ LDL 15-20 p. 100
Acide nicotinique	Diminution de la lipolyse périphérique	↓ TG 20-50 p. 100, ↑ HDL 10-25 p. 100

Prise en charge d'une hypertriglycémie

La prise en charge dépend du niveau de l'hypertriglycémie et figure dans le tableau 7-IV. Le bilan hépatique et les enzymes musculaires seront surveillés régulièrement en raison du risque de rhabdomyolyse présent malgré l'absence d'interaction médicamenteuse documentée entre les fibrates et les antirétroviraux (A1a).

Tableau 7-IV Seuils d'intervention pour l'hypertriglycéridémie

Triglycérides	Mesures
< 2 g/l (2,25 mmol/l)	Pas de traitement
< 4 g/l (2,25 à 4,5 mmol/l)	Mesures diététiques
> 4 g/l (4,5 mmol/l)	Fibrates (fénofibrate : Lipanthyl [®] , gemfibrozil : Lipur [®])

À la dose de 1 g/j, les huiles de poisson (acide gras oméga 3 à très longue chaîne : EPA et DHA) ont montré un effet bénéfique avec une diminution des morts subites chez des patients non infectés par le VIH en prévention secondaire (B1b). À fortes doses (3 à 4 g/j) (Maxepa[®], Omacor[®]), les huiles de poisson présentent des effets hypotriglycéridémisants (baisse de 25-30 p. 100). Ces produits se sont montrés efficaces chez des patients ayant une hypertriglycéridémie majeure sous antirétroviraux et résistante au régime, éventuellement en association avec le fénofibrate, mais leur utilité clinique (prévention des pancréatites et des maladies cardiovasculaires) n'a pas été démontrée.

À partir d'un taux de triglycérides supérieur à 15-20 g/l (17-22 mmol/l), compte tenu du risque de pancréatite, une prise en charge en milieu médicalisé est recommandée.

Prise en charge d'une hypercholestérolémie

Les recommandations de prise en charge des dyslipidémies dans la population générale peuvent être appliquées aux sujets infectés par le VIH en tenant compte de la surmorbidité cardiovasculaire associée à l'infection par le VIH, qui sera par conséquent considérée comme un facteur de risque en soi.

Le LDL-cholestérol est le paramètre lipidique pivot de la prise en charge (*voir* Tableau 7-II). Les objectifs thérapeutiques sont définis en fonction du niveau de risque du patient :

- risque faible : aucun facteur de risque associé à la dyslipidémie ;
- risque intermédiaire : au moins un facteur de risque associé à la dyslipidémie ;
- haut risque : antécédents de maladie cardiovasculaire avérée ou risque équivalent (risque coronaire supérieur ou égal à 20 p. 100 sur 10 ans).

Les statines sont le traitement de référence pour abaisser le taux de LDL-cholestérol. Seule l'utilisation de statines non métabolisées par le cytochrome P450 ou CYP3A4 est recommandée (A1a) (Tableau 7-V) :

Tableau 7-V Métabolisation des statines par le cytochrome P450

Statine	Métabolisme par le cytochrome P450	Utilisation dans l'infection par le VIH
Pravastatine (Elisor [®] , Vasten [®])	-	Oui
Simvastatine (Zocor [®] , Lodales [®])	3A4 (++)	Non
Lovastatine ⁽¹⁾	3A4 (++)	Non
Atorvastatine (Tahor [®])	3A4 (+)	Non
Fluvastatine (Fractal [®] , Lescol [®])	2C9 (++)	Oui
Rosuvastatine (Crestor [®])	2C9, 2C19	Oui

(1) Non commercialisée en France.

– la pravastatine (Elisor[®], Vasten[®]) est facilement prescrite chez les patients sous traitement en raison de l'absence d'interaction médicamenteuse connue avec les antirétroviraux, mais son efficacité est apparue modeste dans ce contexte ;

– la rosuvastatine (Crestor[®]) s'est montrée plus efficace à la dose de 10 mg/j que la pravastatine à la dose de 40 mg/j, dans un essai contrôlé mené chez des patients infectés par le VIH sous IP (ANRS VIH-statine), quel que soit cet IP. Bien qu'il existe une interaction pharmacologique avec le lopinavir/r (augmentation de l'ASC et de la C_{max} de la rosuvastatine), il n'a pas été observé de toxicité particulière chez les patients sous lopinavir/r dans cet essai [33] ;

– les autres statines ne sont pas conseillées (AIIa). L'atorvastatine, en dépit d'interactions documentées, est utilisée dans les pays anglo-saxons.

En cas d'échec ou d'intolérance à de fortes doses de statines, il est possible d'utiliser en association (ou en monothérapie en cas d'intolérance absolue aux statines) des médicaments comme l'ézétimibe, les résines ou l'acide nicotinique. Néanmoins, l'effet hypo-LDL-émiant de ces produits est plus faible que celui des statines et les preuves cliniques de leur efficacité dans des études d'intervention sont faibles ou inexistantes.

Prise en charge des hyperlipidémies mixtes

L'objectif est avant tout d'abaisser le taux du LDL-cholestérol. En cas de persistance d'un taux de triglycérides supérieur à 4 g/l sous traitement par statine, une association statine-acide nicotinique ou statine-fibrate pourra être discutée par un spécialiste, en choisissant l'association présentant le risque d'interaction pharmacocinétique le plus faible.

ANOMALIES GLUCIDIQUES

Épidémiologie et physiopathologie

Les données très récentes de la cohorte ANRS APROCO-COPILOTE, évaluant des patients mis sous IP en 1997-1998, montrent une augmentation de la prévalence des anomalies de la tolérance au glucose avec, 12 ou 20 mois après la mise sous IP, une prévalence de diabète de 3,8 p. 100 et une résistance à l'insuline chez 40 p. 100 des patients. Après 8 ans, la glycémie à jeun est normale chez seulement 62 p. 100 des hommes et 76 p. 100 des femmes, et 9 p. 100 des patients présentent un diabète. L'analyse des données en fonction de l'index de masse corporelle (IMC) montre, chez les patients présentant un IMC inférieur à 25 kg/m² (75-80 p. 100 des hommes et des femmes), une prévalence du diabète à 1,8 p. 100 à M12/M20 et 6,4 p. 100 après 8 ans de traitement, ce qui est très supérieur à la population non infectée par le VIH de même âge et de même IMC. Une surveillance renforcée de la glycémie s'avère donc nécessaire chez les patients traités par les antirétroviraux, même chez ceux ayant un IMC normal [34].

La toxicité des INTI, en particulier des analogues de la thymidine, et des IP sur l'adipocyte est un déterminant majeur d'insulino-résistance, au premier plan de la physiopathologie des diabètes sous traitement antirétroviral. Outre cette toxicité sur l'adipocyte, les antécédents familiaux et personnels d'anomalies glucidiques, la présence d'une lipodystrophie ou d'un syndrome métabolique et le vieillissement des patients majorent le risque de diabète de type 2.

Diagnostic des troubles glucidiques

Si le diagnostic de diabète est retenu (Tableau 7-VI), il faut faire un dosage de l'HbA1c.

Tableau 7-VI Critères diagnostiques de diabète

Glycémie à jeun (jeûne de 8 heures)	≥ 7 mmol/l (1,26 g/l)
Glycémie à n'importe quel moment de la journée et signes évocateurs (polyuro-polydipsie, amaigrissement)	≥ 11,1 mmol/l (2 g/l)
Glycémie à T120 min après prise de 75 g de glucose à jeun	≥ 11,1 mmol/l (2 g/l)

En cas d'hyperglycémie même modérée (> 5,6 mmol/l à jeun), le risque cardiovasculaire et celui de développer ultérieurement un diabète sont accrus (l'American Diabetes Association et l'International Diabetes Federation estiment actuellement que la glycémie normale est inférieure à 5,6 mmol/l) [35].

L'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) a l'intérêt de dépister des états prédiabétiques et pourrait permettre de mieux prédire la mortalité cardiovasculaire [36]. Cependant, étant donné qu'en pratique, les résultats de l'HGPO modifient peu la prise en charge des patients, à condition que les critères de 5,6 mmol/l et de 7 mmol/l soient effectivement pris en compte, il n'y a pas lieu de recommander la réalisation systématique d'une HGPO.

Prise en charge d'une hyperglycémie

La prise en charge des troubles glucidiques doit être mise en œuvre dès que la valeur seuil de 5,6 mmol/l (1 g/l) de glycémie est atteinte.

La prise en charge diététique repose sur une enquête alimentaire et un suivi diététique en consultation spécialisée. Les apports caloriques ne doivent être diminués qu'en cas de surpoids. Le maintien, voire le renforcement des postes de diététiciennes dans les unités de prise en charge des personnes infectées par le VIH restent donc indispensables. La pratique d'une activité physique régulière est capitale, et son bénéfice sur la quantité de graisse périviscérale et sur la résistance à l'insuline a pu être démontré chez les patients infectés par le VIH [37].

L'adaptation du traitement antirétroviral obéit aux mêmes règles générales que celles appliquées chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires. Parmi les IP disponibles, l'atazanavir semble bénéficier du meilleur profil de tolérance glucidique [38]. Les inhibiteurs d'intégrase et inhibiteurs de CCR5 semblent, à court terme, associés à un profil métabolique satisfaisant.

Prise en charge du diabète

Le diagnostic d'un diabète doit conduire le plus tôt possible à une consultation de diabétologie, et le traitement et le suivi sont identiques à celui réalisé en dehors de la maladie VIH [39].

Du fait de la prédominance de l'insulino-résistance dans la physiopathologie du diabète des patients infectés par le VIH, il est logique de commencer le traitement médicamenteux par une ou plusieurs molécules insulino-sensibilisatrices (metformine, glitazones) avant d'utiliser les agents stimulateurs de l'insulino-sécrétion comme les glinides, les sulfamides, ou les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase IV, qui n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques chez le patient infecté. Les risques potentiels d'acidose lactique avec la metformine semblent modestes si les contre-indications (insuffisance rénale ou hépatique, cytopathie mitochondriale, risque d'hypoxie tissulaire et alcoolisme) sont respectées.

Compte tenu du risque cardiovasculaire accru observé avec la rosiglitazone [40], la seule glitazone qui nous semble utilisable à ce jour est la pioglitazone. Néanmoins, comme la rosiglitazone, cette molécule expose au risque d'insuffisance cardiaque par expansion volémique (augmentation de la perméabilité vasculaire) et au risque de fractures osseuses chez les femmes.

Bien que le diabète avéré soit actuellement la seule indication thérapeutique de ces molécules, la metformine et les glitazones n'ont été évaluées dans des essais cliniques randomisés chez les patients infectés par le VIH qu'en l'absence de diabète. Une amélioration de l'insulino-résistance avec une diminution de la graisse intraviscérale a ainsi pu être observée dans les essais évaluant la metformine en monothérapie chez des patients ayant une obésité viscérale avec insulino-résistance [41]. La pioglitazone augmente significativement la quantité de graisse sous-cutanée des membres chez les patients lipo-atrophiques sous antiviraux ne prenant pas de stavudine [42], et une amélioration de la stéatose hépatique a été mise en évidence sous rosiglitazone [43].

Au total, il est recommandé d'utiliser en première intention la metformine chez le patient normopondéral, ou en surpoids, ou présentant une lipodystrophie à prédominance lipohypertrophique, ou la pioglitazone chez les patients ayant une lipo-atrophie sévère, en respectant leurs contre-indications. Les deux molécules peuvent être associées. L'escalade thérapeutique nécessaire à l'obtention d'une HbA1c inférieure à 6,5 p. 100 utilisera les autres antidiabétiques oraux et/ou l'insuline et sera menée en diabétologie.

L'objectif du traitement est de maintenir une HbA1c inférieure à 6,5 p. 100. Dans le contexte de l'infection par le VIH, cet objectif doit être d'autant plus strict que les taux d'HbA1c sous-évaluent, en moyenne de 12 p. 100, le niveau de glycémie moyenne [44].

La figure 7-2 résume la conduite à tenir devant des troubles glucidiques chez le patient infecté par le VIH.

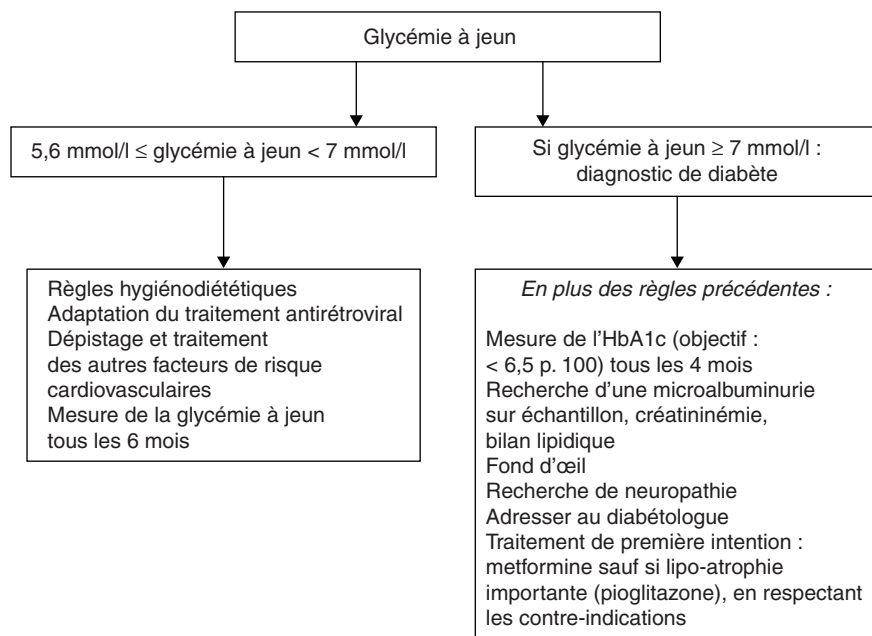


Figure 7-2 Conduite à tenir devant des troubles glucidiques chez le patient infecté par le VIH.

SYNDROME MÉTABOLIQUE

Définition et prévalence

Le syndrome métabolique désigne une association d'anomalies morphologiques (obésité abdominale), cliniques (augmentation de la pression artérielle) et biologiques (triglycérides augmentés, HDL-cholestérol abaissé) rattachées à la présence d'une insulino-résistance, d'un état pro-inflammatoire et prothrombotique. Plusieurs définitions ont été proposées.

Le diagnostic de syndrome métabolique repose sur les critères figurant dans le tableau 7-VII. La lipodystrophie clinique peut remplacer la simple valeur du tour de taille.

Dans la cohorte APROCO-COPILOTE, la prévalence du syndrome métabolique est de l'ordre de 20 p. 100 à M12/M20 et reste constante pendant le suivi à 8 ans chez les hommes alors que, chez les femmes, elle augmente de 20 à 27 p. 100 au cours de l'évolution [34].

Tableau 7-VII Critères de définition du syndrome métabolique

Au moins 3 critères parmi les 5 suivants	
Obésité abdominale : appréciée par la mesure du tour de taille ⁽¹⁾	≥ 102 cm chez l'homme ≥ 88 cm chez la femme
Pression artérielle	PAS ≥ 130 et/ou PAD ≥ 85 mmHg
Triglycérides	≥ 1,5 g/l (1,7 mmol/l)
HDL-cholestérol	< 0,4g/l (1 mmol/l) chez l'homme < 0,5g/l (1,3 mmol/l) chez la femme
Glycémie	≥ 1g/l (5,6 mmol/l)

(1) Chez le patient infecté par le VIH, la présence d'une lipodystrophie clinique peut constituer un critère.

Bilan du syndrome métabolique

La *mesure du périmètre abdominal* est une mesure simple, reproductible, peu onéreuse et facilement réalisable dans le cadre d'une consultation médicale. Elle nécessite un mètre de couturière qui est placé horizontalement à mi-chemin entre la dernière côte et la crête iliaque après une expiration normale du patient. Les valeurs considérées comme normales pour la population générale sont de moins de 93 cm chez l'homme et de moins de 79 cm chez la femme. Elles sont *augmentées* entre 94 et 101 cm chez l'homme et 80 et 87 cm chez la femme et *pathologiques* au-delà. La mesure du tour de hanches n'apporte rien au diagnostic. La mesure du tour de taille est bien corrélée à la teneur en graisse intraviscérale. Les valeurs observées sont plus faibles que dans la population générale du fait de la présence possible d'une lipo-atrophie. Le recours à des techniques d'imagerie (DEXA, TDM) est du domaine des protocoles de recherche et n'est pas recommandé dans le suivi clinique des patients.

Les autres éléments du bilan sont :

- le calcul de l'*index de masse corporelle (body mass index)* : rapport poids/surface corporelle, dont la normale est comprise entre 18 et 25 ;
- la *mesure de la pression artérielle* ;
- le *bilan lipidique* après 12 heures de jeûne.

Prise en charge du syndrome métabolique

Les anomalies propres à chaque patient, mêmes minimales, vont, du fait de leur agrégation, entraîner un sur-risque cardiovasculaire et de diabète qu'il convient de prendre en charge. L'évaluation cardiométabolique du patient infecté par le VIH a pris une place importante dans le suivi et doit être réalisée soigneusement.

Arrêt du tabac, application des règles hygiénodététiques, modification du traitement antirétroviral, prise en charge de la lipohypertrophie abdominale et des anomalies lipidiques et glucidiques et correction d'une hypertension artérielle sont détaillés dans les paragraphes correspondants. Le traitement de l'insulino-résistance isolée n'est pas recommandé chez les patients non diabétiques sans lipodystrophie.

COMPLICATIONS HÉPATIQUES

Les anomalies du bilan hépatique chez les patients traités sont fréquentes. L'incidence des anomalies sévères du bilan hépatique (grade 3-4) varie de 2 à 18 p. 100 selon les études [45-47]. Il s'agit le plus souvent d'une élévation des enzymes hépatiques associées ou non à un syndrome cholestatique. Les facteurs prédisposant les plus souvent retrouvés sont l'existence d'une co-infection VIH-VHC ou VIH-VHB, une consommation excessive d'alcool, le sexe féminin, l'âge ainsi que la première exposition à un traitement antirétroviral et l'augmentation des CD4 dans les premières semaines de traitement antirétroviral.

Anomalies précoces (dans les 8 semaines qui suivent l'introduction d'un traitement antirétroviral)

Elles peuvent apparaître dans les premiers jours de traitement antirétroviral.

Parmi les différentes classes, les INNTI et les IP essentiellement métabolisés par le foie sont les antirétroviraux les plus susceptibles d'induire des anomalies hépatiques. Parmi les INTI, l'abacavir, également métabolisé au niveau hépatique, peut parfois être hépatotoxique.

Le mécanisme physiopathologique de la toxicité hépatique de la névirapine et de l'abacavir est immuno-allergique et se manifeste par une réaction d'hypersensibilité avec une fièvre et des signes cutanés parfois sévères, imposant l'arrêt du traitement. Les facteurs prédisposant à ces manifestations d'hypersensibilité ont été identifiés. Il s'agit, pour la névirapine, d'un taux de CD4 supérieur à 250/mm³ chez les femmes, à 400/mm³ chez les hommes et de la présence de l'allèle HLA-DRB1*0101 et, pour l'abacavir, de la présence de l'allèle HLA-B57*01.

Des anomalies hépatiques précoces ont également été observées avec l'efavirenz. Elles sont en règle générale peu sévères et associées à des manifestations cutanées [48].

Les IP ont, en général, une meilleure tolérance hépatique que les INNTI. Cependant, une hépatotoxicité précoce a été rapportée avec le tipranavir/r avec une fréquence supérieure aux autres IP/r (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, saquinavir) [49]. L'hyperbilirubinémie libre observée sous indinavir/r ou atazanavir/r est liée à une interaction avec l'UGTA1 et ne témoigne pas d'une toxicité hépatique.

Les patients atteints d'hépatite chronique C et/ou B ont un risque plus élevé d'hépatotoxicité médicamenteuse et, en cas de cirrhose, les INNTI et les IP/r peuvent voir leurs propriétés pharmacologiques modifiées, avec des conséquences potentielles en termes d'efficacité antirétrovirale et de toxicité. Les perturbations du bilan hépatique sont fréquentes après l'initiation d'un traitement antirétroviral. Elles doivent être interprétées avec pru-

dence et peuvent être dues à une toxicité médicamenteuse, mais aussi à une moins bonne tolérance de l'hépatite B liée à l'amélioration de l'immunité cellulaire, à une séroconversion de l'Ag HBe ou encore à une réactivation du virus B [50, 51].

En l'absence de pathologie intercurrente et après avoir éliminé une étiologie médicamenteuse, l'hypothèse d'une restauration immune peut être évoquée devant des altérations hépatiques, en particulier chez des patients présentant une immunodépression profonde.

Anomalies tardives (après plusieurs mois de traitement antirétroviral)

Toxicité mitochondriale

L'utilisation prolongée de la stavudine et de la didanosine entraînait fréquemment un tableau de toxicité mitochondriale marquée par une cytolyse hépatique accompagnée de troubles digestifs, de myalgies, d'une perte de poids et d'une acidose lactique réversible à l'arrêt du traitement. Depuis que la prescription de la stavudine est rare, ce tableau clinique est devenu exceptionnel.

Stéatose hépatique

Elle serait une conséquence directe de la toxicité mitochondriale induite par l'exposition prolongée aux INTI. Chez les patients co-infectés VIH-VHC, elle est particulièrement fréquente [52] mais les données sont plus limitées chez les mono-infectés [53]. La stéatose doit être évoquée devant une cytolyse hépatique inexpliquée depuis plus de 6 mois à fortiori si elle est accompagnée de troubles du métabolisme lipidique et/ou d'une insulino-résistance [54]. La ponction biopsie hépatique permet le diagnostic. Bien qu'aucune donnée ne soit disponible, une modification de traitement antirétroviral doit être discutée, en particulier l'arrêt des INTI.

Hyperplasie nodulaire régénérative

Cette entité anatomopathologique a été décrite récemment dans l'infection par le VIH [55]. Elle est caractérisée par la présence de petits nodules hépatiques sans fibrose hépatique. Sa pathogénie n'est pas clairement comprise ; elle serait liée à des anomalies vasculaires induites par les antirétroviraux, dont la didanosine. Les circonstances de découverte sont principalement liées au développement d'une hypertension portale. Elle implique l'arrêt de la didanosine et une surveillance hépatique régulière.

Prévention et conduite à tenir devant des anomalies du bilan hépatique

Chez un patient infecté par le VIH et avant la mise au traitement il est important de connaître le statut vis-à-vis des hépatites virales, de prendre connaissance du bilan hépatique initial, de choisir un traitement antirétroviral ayant la meilleure tolérance hépatique potentielle, en évitant les traitements associés hépatotoxiques et en rappelant au patient les règles hygiéno-diététiques, en particulier une consommation d'alcool modérée.

En présence d'une anomalie du bilan hépatique, il importe également de rechercher les signes cliniques et biologiques de décompensation hépatique, de rechercher une étiologie non médicamenteuse (alcool, hépatite virale B et/ou C, hépatite auto-immune), d'effectuer des dosages plasmatiques d'antirétroviraux. Lorsque ces anomalies persistent, l'exploration histologique est nécessaire et une modification du traitement antirétroviral doit être envisagée au cas par cas.

Lorsque les transaminases sont supérieures à 10 fois la normale, il convient d'interrompre le traitement antirétroviral jusqu'à l'amélioration franche des paramètres. La prise en charge ultérieure dépendra de l'étiologie.

COMPLICATIONS OSSEUSES

Ostéoporse

Définitions et prévalence

L'ostéoporse est une maladie du squelette caractérisée par une masse osseuse basse et une détérioration de l'architecture osseuse ayant pour conséquence une fragilité osseuse accrue et pouvant conduire à des fractures. Il existe une relation entre la baisse de densité minérale osseuse (DMO) et le risque de fracture. La DMO est mesurée par absorptiométrie biphotonique à rayons X. L'ostéopénie se définit par un T-score compris entre -1 et -2,5 DS par rapport au pic de masse osseuse, l'ostéoporse par un T-score inférieur à -2,5 DS.

La prévalence de l'ostéoporse chez les patients infectés par le VIH varie, selon les études, de 3 à 22 p. 100, celle de l'ostéopénie était de 23 à 65 p. 100 [56-59]. Dans l'étude ANRS 120, la prévalence de l'ostéopénie est de 44 p. 100 chez les hommes, 25 p. 100 chez les femmes, celle de l'ostéoporse de 11,2 et 1,8 p. 100 respectivement. Chez la femme ménopausée, le risque d'ostéoporse paraît nettement majoré (42 versus 23 p. 100 chez les femmes non infectée par le VIH) [60]. Dans une méta-analyse publiée en 2006, la prévalence de l'ostéopénie était plus élevée chez les patients infectés que chez les sujets sains. En outre, l'ostéopénie chez les personnes infectées par le VIH était plus élevée en cas de traitement antirétroviral, en particulier avec les IP, qu'en l'absence de traitement [61]. Ces résultats ont été récemment remis en cause, les différences observées s'expliquant essentiellement par des différences d'index de corpulence entre les patients infectés ou non [62]. Ainsi, actuellement rien ne permet d'affirmer avec certitude une plus grande prévalence chez les patients infectés par le VIH. Les études longitudinales, encore peu nombreuses, permettront d'établir s'il existe une accélération de la perte osseuse avec le temps, spécifique de l'infection par le VIH.

Bien que la prévalence des fractures soit faible, l'évolution vers une maladie chronique et prolongée, et le vieillissement qui en résulte incitent à considérer ce problème afin d'instaurer une prévention.

Diagnostiquer un trouble de la minéralisation osseuse

Il n'y a pas d'examen biologique utile pour dépister l'ostéopénie ou l'ostéoporse. Le niveau de prévalence de l'ostéoporse actuellement observé ne justifie pas un dépistage systématique ; cependant, un dépistage ciblé par la réalisation d'une densitométrie osseuse doit être proposé aux patients en fonction de l'existence de facteurs de risque classiques (Tableau 7-VIII). Les conditions de remboursement sont précisées dans le

Tableau 7-VIII Facteurs de risque de l'ostéoporse [61, 63, 64]

Âge
Faible IMC actuel ou passé < 18
Corticothérapie actuelle ou ancienne
Tabagisme, alcoolisme
Antécédents de fracture de l'extrémité du fémur chez les parents du premier degré
Antécédents personnels de fracture
Pathologie neuromusculaire
Ménopause, carence en testostérone
Traitement par inhibiteurs de protéase
Faible activité physique
Faible consommation alimentaire de calcium
Carence en vitamine D

Tableau 7-IX Indications de l'ostéodensitométrie pour un premier examen

<p>Dans la population générale (quels que soient l'âge et le sexe)</p> <p>En cas de signes d'ostéoporose</p> <ul style="list-style-type: none">– découverte ou confirmation radiologique d'une fracture vertébrale (déformation du corps vertébral) sans contexte traumatique ni tumoral évident– antécédent personnel de fracture périphérique survenue sans traumatisme majeur (sont exclues de ce cadre les fractures du crâne, des orteils, des doigts, du rachis cervical) <p>En cas de pathologie ou traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose</p> <p>Lors d'une corticothérapie systémique (de préférence au début) prescrite pour une durée d'au moins 3 mois consécutifs, à une dose $\geq 7,5$ mg/j d'équivalent prednisone</p> <p>Antécédent documenté de pathologie ou de traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose : hypogonadisme prolongé (incluant l'androgénoprivation chirurgicale [orchidectomie] ou médicamenteuse [traitement prolongé par un analogue de la GnRh]), hyperthyroïdie évolutive non traitée, hypercorticisme, hyperparathyroïdie primitive et ostéogénèse imparfaite</p> <p>Chez la femme ménopausée (y compris pour les femmes sous traitement hormonal de la ménopause à des doses utilisées inférieures aux doses recommandées pour la protection osseuse)</p> <p>Indications supplémentaires par rapport à la population générale</p> <p>Antécédent de fracture du col fémoral sans traumatisme majeur chez un parent au premier degré</p> <p>IMC < 19 kg/m²</p> <p>Ménopause avant 40 ans, quelle qu'en soit la cause</p> <p>Antécédent de prise de corticoïdes d'une durée d'au moins 3 mois consécutifs, à une dose $\geq 7,5$ mg/j d'équivalent prednisone</p>

tableau 7-IX après l'avis rendu par la Haute Autorité en santé (HAS) (source : assurance maladie).

Prise en charge de l'ostéoporose

Si le T-score est inférieur à $-2,5$ DS, le patient sera adressé en consultation de rhumatologie pour rechercher une étiologie. (carence en vitamine D, hyperparathyroïdie, autre endocrinopathie...). Le bilan préalable peut comporter un hémogramme, une électrophorèse des protéines, un bilan phosphocalcique sanguin, une calcémie, une phosphorémie, un dosage des phosphatases alcalines, une créatininémie, un dosage de la 25-OH-vitamine D et de la TSH. La calciurie des 24 heures n'est réalisée qu'en présence d'un antécédent de lithiase urinaire.

Les marqueurs sériques de résorption osseuse sériques (CTX) sont réalisés si l'on débute un traitement. S'il existe une ostéoporose densitométrique, l'indication et le choix du traitement sont à discuter en fonction de l'âge, du statut hormonal (ménopause), de l'évolutivité de l'ostéoporose, du siège de l'ostéoporose (col ou rachis) et des données biologiques. Une carence en vitamine D et/ou en calcium doit être compensée.

Si un traitement est nécessaire, le choix portera sur la classe des bisphosphonates (Fosamax[®] ou Actonel[®]), en respectant les modalités de prise et en prévenant le patient des effets digestifs possibles. Ces médicaments sont validés dans l'ostéoporose primitive de l'homme ou post-ménopausique de la femme [65].

Prise en charge de l'ostéopénie

S'il existe une ostéopénie isolée (T-score compris entre $-2,5$ et -1 DS), il faut pratiquer une calcémie, une phosphorémie et un dosage de la 25-OH-vitamine D. Une mesure de la vitamine D peut être réalisée annuellement et traitée en cas de déficit

Des mesures préventives seront proposées en présence de facteurs de risque. Des études sont en cours pour préciser dans quels délais la DMO doit être contrôlée. On peut à

l'heure actuelle, dans l'attente des résultats, proposer de refaire une densitométrie osseuse après 2 ou 3 ans.

Prévention de l'ostéoporose

En dehors des mesures hygiéno-diététiques usuelles, de la prise en charge du sevrage tabagique et de l'alcoolisme, la prévention de l'ostéoporose repose également sur la supplémentation calcique (100 mg/j) et la supplémentation en vitamine D si nécessaire au vu des résultats des dosages.

Ostéonécrose

Épidémiologie

L'incidence de l'ostéonécrose aseptique (ONA) est augmentée chez les patients infectés par le VIH. L'incidence annuelle dans la population générale est estimée à 0,003-0,006 cas pour 100 personnes-années tandis qu'elle varie de 0,03 à 0,37 cas pour 100 personnes-années chez les sujets infectés par le VIH [66]. Dans la FHDH, le taux d'incidence de l'ONA était de 0,0045 pour 100 patients-années [67].

Divers facteurs de risque sont incriminés :

– l'association avec les IP/r, qui induisent des modifications lipidiques, n'est pas retrouvée dans toutes les séries, ni chez tous les patients. La prise de corticoïdes, l'alcoolisme et le tabagisme représentent des facteurs de risque importants mais non spécifiques du VIH ;

– les anticorps anticardiolipine, fréquents chez les patients infectés par le VIH, ont aussi été incriminés car ils favorisent les lésions de l'endothélium vasculaire, l'agrégation plaquettaire et la thrombose vasculaire. Le déficit acquis en protéine S est peut-être un facteur associé.

Trois facteurs ont été significativement associés à l'ONA dans la base de données française : les antécédents de Sida, le nadir bas de lymphocytes CD4 et la durée d'exposition aux traitements antirétroviraux combinés.

Prise en charge de l'ostéonécrose

Il n'y a pas de spécificité de la prise en charge de l'ONA chez les patients infectés par le VIH. Une vigilance particulière doit s'exercer chez les patients ayant une hypertriglycéridémie importante et/ou ayant reçu des corticoïdes. En cas de suspicion clinique, l'IRM confirmera (ou non) le diagnostic et détectera une atteinte controlatérale (hanche surtout) asymptomatique. La scintigraphie dépiste des formes multifocales.

COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES

Troubles neurocognitifs

Définition

Depuis la généralisation des multithérapies antirétrovirales, la forme démentielle sévère de l'encéphalopathie VIH est devenue plus rare [68, 69] et son phénotype clinique a évolué, ce qui a conduit un comité international à proposer récemment une révision consensuelle des critères diagnostiques des troubles neurocognitifs (TNC) associés au VIH [70]. Parallèlement, de nouveaux facteurs de risque de survenue d'une détérioration cognitive ont émergé (Tableau 7-X).

Tableau 7-X Facteurs de risque de troubles neurocognitifs

Hôte	Virus
Nadir CD4 bas, stade C [68, 69, 70] Âge supérieur à 50 ans [72, 73] Insulino-résistance [74] Abus de substances psychotropes (alcool, cocaïne, héroïne, métamphétamine...) [75] Polymorphisme génétique [76]	Durée de l'infection chronique [69] Infection par le VIH non contrôlée [69] Co-infection VHC [77]

La nouvelle classification des troubles neurocognitifs comporte trois niveaux de gravité croissante : déficit neuropsychologique asymptomatique, trouble cognitif léger et démence associée au VIH. Si l'incidence et la sévérité des TNC ont diminué, leur prévalence continue à augmenter du fait de l'allongement de la survie des patients et de l'efficacité insuffisante des antirétroviraux sur la neurotoxicité induite par la réplication virale [68, 78].

Les troubles cognitifs légers (TCL), dont la prévalence pourrait dépasser 25 p. 100 dans certaines cohortes [70, 79] restent encore trop souvent méconnus. Ils doivent être dépistés compte tenu de leur impact négatif sur la réalisation des activités les plus exigeantes de la vie courante et sur l'observance des traitements. De la précocité de ce dépistage dépend l'optimisation du traitement et de la prise en charge, qui est indispensable tant pour préserver l'autonomie dans la vie quotidienne et l'insertion socioprofessionnelle que pour limiter le risque de surmortalité ou d'évolution vers une forme démentielle avérée [79].

Dépistage des troubles cognitifs

Comme dans la population générale, les TCL chez les patients sont l'expression clinique d'un processus probablement multifactoriel [70]. Avant de conclure à la responsabilité du VIH, il est donc nécessaire de rechercher des signes de dépression, d'éventuelles conduites addictives (alcool, benzodiazépines, opiacés), des co-morbidités antérieures ou intercurrentes (carence nutritionnelle, diabète, risque vasculaire...).

Outre les situations dans lesquelles le clinicien référent est alerté (le plus souvent par les proches) d'un trouble manifeste, une évaluation des fonctions cognitives est aussi d'un grand intérêt en cas de plaintes mnésiques ou de difficultés, même mineures, d'organisation dans la vie quotidienne, voire dans la vie professionnelle. Un tel dépistage devrait pouvoir être proposé chez les patients âgés de plus de 50 ans et chez les co-infectés par le VHC, mais aussi en cas d'échec inexpliqué d'une première ligne de traitement antirétroviral afin de vérifier qu'un TCL n'est pas à l'origine d'une inobservance non perçue par le patient lui-même. Le *mini-mental status* (MMS) n'est pas le test le plus approprié pour le dépistage des TNC observés au cours de l'infection par le VIH, qui se traduisent sémiologiquement par une atteinte sous-cortico-frontale. Pour repérer les patients relevant d'une exploration cognitive plus détaillée, quelques tests – comme celui des cinq mots de Dubois ou la batterie rapide d'efficacité frontale (BREF) – peuvent être réalisés en consultation (durée : moins de 20 minutes), y compris par des cliniciens non neurologues (*voir* Annexe 1). En cas d'anomalies à ce dépistage rapide, les patients doivent être orientés vers une consultation spécialisée – neuropsychologie ou neurologie –, dont on doit encore déplorer la rareté dans la proximité immédiate des services d'infectiologie.

Prise en charge d'un trouble cognitif

L'imagerie cérébrale et le niveau de la charge virale dans le LCR n'ont qu'une valeur diagnostique positive limitée pour établir la responsabilité directe du VIH, mais ont un grand intérêt pour écarter d'autres diagnostics. Divers marqueurs d'activation immunitaire peuvent être dosés dans le LCR, mais cette pratique reste encore du domaine de la recherche [70, 81, 82].

Tableau 7-XI Score CHARTER de pénétration-efficacité des antirétroviraux dans le SNC

Classe	1 (élevé)	0,5	0 (bas)
INTI	Abacavir, emtricitabine, zidovudine	Stavudine, lamivudine	Didanosine, ténofovir
INNTI	Névirapine	Efavirenz	
IP	Indinavir/r, lopinavir/r	Atazanavir/r, darunavir/r, fosamprénavir/r/r	Nelfinavir, saquinavir/r, tipranavir/r
			Enfuvirtide
Pas encore de données pour raltégravir et maraviroc			

Chez les patients naïfs d'antirétroviraux, la charge virale est élevée dans le LCR comme dans le plasma et le plus souvent corrélée à la sévérité des troubles cognitifs [79, 80]. Après la mise en route d'une multithérapie antirétrovirale, la décroissance de la charge virale, parallèle dans le plasma et dans le LCR, est corrélée à l'amélioration neurocognitive. Chez un patient prétraité présentant des troubles cognitifs, l'évaluation longitudinale de la charge virale en parallèle dans les deux compartiments présente un grand intérêt, particulièrement s'il existait une discordance entre le plasma (charge virale basse, voire indétectable) et le LCR (charge virale élevée). Dans un tel cas, l'ajustement du traitement antirétroviral est nécessaire et doit s'appuyer sur la réalisation de génotypes de résistance sur les souches virales du plasma et du LCR et leur confrontation aux éventuels génotypes antérieurs.

En cas d'atteinte des fonctions cognitives liée au VIH, le traitement standard repose sur une multithérapie antirétrovirale associant au moins trois molécules, dont l'objectif est de bloquer la réplication virale en périphérie et dans le système nerveux central (SNC). Un tel schéma thérapeutique a fait la preuve de sa capacité à améliorer, au moins partiellement, le déficit cognitif, même si les critères d'évaluation varient d'une étude à l'autre [79, 91]. Plusieurs travaux récents ont montré que l'usage préférentiel d'antirétroviraux dits neuroactifs, c'est-à-dire dotés d'un meilleur niveau de pénétration et d'efficacité dans le compartiment cérébral (Tableau 7-XI) apporte un bénéfice supplémentaire sur le plan virologique [82], cognitif [81, 83] et sur la survie [84]. En pratique, le choix de la combinaison antirétrovirale doit être individualisé en tenant compte également des intolérances et interactions médicamenteuses, du profil génotypique de résistance des souches virales (plasma et LCR) et aussi de la nécessité de privilégier la simplicité des prises pour faciliter l'observance du traitement. La place des agents neuroprotecteurs, anti-oxydants ou anti-inflammatoires, reste actuellement indéterminée.

Neuropathies périphériques

Au cours de l'infection par le VIH, une grande variété de neuropathies périphériques peut être observée à tous les stades de l'infection par le VIH (infection opportuniste, polyradiculonévrite, multinévrites, infiltration CD8 diffuse, etc.). Leur diagnostic étiologique peut requérir un avis neurologique spécialisé

Polyneuropathie sensitive distale (PNSD)

C'est la plus fréquente ; elle touche symétriquement les extrémités des membres inférieurs. Son niveau d'expression clinique est très variable, les formes paucisymptomatiques, voire infracliniques étant plus fréquentes que les formes symptomatiques douloureuses. À

l'ère des multithérapies antirétrovirales, la prévalence des PNSD reste élevée, même si l'incidence des formes symptomatiques aurait tendance à diminuer [69]. Leur physiopathologie, encore imparfaitement élucidée, est probablement multifactorielle (cytokines et certaines protéines virales, antirétroviraux comme la didanosine et la stavudine, antinéoplasiques, isoniazide, etc.). Le rôle des IP reste très discuté [69]. L'âge, le degré d'immunosuppression, une charge virale élevée [71], la dénutrition, le virus de l'hépatite C [72] constituent également des facteurs de risque de survenue.

Une atteinte motrice est rare et les réflexes achilléens sont habituellement abolis. L'électroneuromyographie n'est justifiée qu'en cas de suspicion d'une autre forme de neuropathie.

Prise en charge thérapeutique

En l'absence de mécanisme physiopathologique univoque, un traitement étiologique n'est pas envisageable. Le succès virologique et la restauration immunitaire ne conduisent pas toujours à une amélioration clinique franche. Le médicament éventuellement responsable sera arrêté, ce qui permet, en général, d'obtenir une amélioration symptomatique. Le traitement de la PNSD repose sur des schémas classiques associant des anticonvulsifs (gabapentine, progabaline, lamotrigine), des antidépresseurs et des antalgiques opiacés. Dans les cas les plus rebelles, une prise en charge dans un centre d'évaluation et de traitement de la douleur est recommandée.

Troubles neuropsychiques

L'éfavirenz entraîne des troubles neuropsychiques, dont une activité onirique intense, et parfois, au réveil, une sensation d'ébriété. Ces signes sont transitoires et disparaissent habituellement en quelques semaines ; leur persistance peut conduire à proposer un traitement alternatif. Chez certains patients, d'authentiques troubles de l'humeur (dépression) peuvent survenir après plusieurs mois. Il convient d'être vigilant, en particulier chez les patients ayant un terrain dépressif.

COMPLICATIONS RÉNALES

Si les atteintes rénales spécifiques de l'infection par le VIH tendent à diminuer en fréquence depuis l'utilisation des multithérapies, l'augmentation de la survie des patients et donc le vieillissement de la population et ses conséquences sont des facteurs de risque d'atteinte rénale.

Les complications rénales actuellement observées peuvent relever du virus lui-même (HIVAN, pour *HIV associated nephropathy*), des médicaments utilisés dans le traitement des infections opportunistes ou des tumeurs, des co-morbidités virales fréquentes au cours du VIH, telles que l'infection par le VHC, le VHB, des co-morbidités vasculaires ou le diabète

Définition et prévalence

L'atteinte rénale chez le sujet infecté par le VIH peut prendre toutes les formes connues.

L'*insuffisance rénale aiguë* (IRA) est rapportée chez 6 p. 100 des patients hospitalisés aux États-Unis contre 2,7 p. 100 chez les patients non infectés en 2003 (risque relatif : 2,96) [89]. La prévalence de cet événement a augmenté depuis 1995 et reste d'un pronostic pré-occupant. En effet, chez le patient infecté, la mortalité intrahospitalière est de 26,6 p. 100 contre 4,5 p. 100 chez le patient non infecté.

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est une préoccupation plus récente chez le sujet infecté par le VIH, liée à la transformation du pronostic vital et au vieillissement de la population. Les principaux facteurs de risque d'atteinte rénale sont l'âge, l'origine ethnique (sujet noir), les co-infections virales, ainsi que des critères liés au contrôle de l'infection (taux des CD4 < 200/mm³ et charge virale détectable) [90]. Quelques études transversales retrouvent une prévalence d'altération de la fonction rénale (définie par une baisse du débit de filtration glomérulaire [DFG] au-dessous de 60 ml/min/1,73 m²) chez 4,7 à 5,6 p. 100 des patients. Une seule étude dans la cohorte Baltimore documente l'incidence de l'IRC avec un taux à 11,2 cas pour 1 000 patients-années [85].

L'estimation du *débit de filtration glomérulaire* par les formules de Cockcroft et Gault ou de MDRD est indispensable. Ces formules intègrent le poids, comme estimation de la masse musculaire, ainsi que l'âge. Elles peuvent donc être influencées chez le patient infecté par la présence d'anomalies des compartiments corporels. Elles n'ont pas été validées dans l'infection par le VIH, mais représentent le meilleur moyen à ce jour d'estimer le DFG.

La *recherche d'une protéinurie à la bandelette* est également indispensable. Si celle-ci est positive, le résultat doit être confirmé et quantifié par la protéinurie ou l'albuminurie sur échantillon rapportée à la créatininurie. L'analyse sur les urines de 24 heures a peu d'intérêt en pratique car elle est peu contributive, avec un recueil contraignant pour les patients et souvent faux.

Atteintes rénales liées aux traitements antirétroviraux

Les antirétroviraux sont peu fréquemment responsables d'anomalies rénales (Tableau 7-XII). L'IRC pré-existante est toujours un facteur de risque majeur de toxicité des médicaments. Parmi les antirétroviraux les plus utilisés actuellement, le ténofovir mérite une attention particulière. Si, dans les essais cliniques, la tolérance rénale est globalement bonne [86], les résultats de la cohorte suisse, montre que l'utilisation du ténofovir est associée à une réduction, certes faible, mais significative du DFG au cours du temps (réduction de 10 ml/min selon l'équation de Cockcroft). Les facteurs de risque associés à cette diminution de la fonction rénale en modèle multivarié sont, outre le ténofovir, un diabète associé, une fonction rénale initiale perturbée et l'utilisation d'un IP/r [87].

De plus, des cas rapportés font état de syndromes de Fanconi apparus sous ténofovir après plusieurs mois de traitement. Ces atteintes rénales ne sont pas influencées par le niveau de CD4 et la valeur de la charge virale plasmatique, mais sont favorisées par l'association à d'autres molécules antirétrovirales comme la didanosine. Elles évoluent généralement favorablement après l'arrêt du ténofovir [88]. Une prudence particulière sera de mise chez les patients ayant des facteurs de risque de maladies rénales (diabète, cardiovasculaire, HTA...). La dégradation de la fonction rénale peut également survenir lors de l'utilisation concomitante de traitements potentiellement néphrotoxiques (antibiotiques ou antiviraux, anti-inflammatoires, produits de contraste iodés...).

Tableau 7-XII Atteintes rénales liées aux antirétroviraux

Type d'atteinte rénale	Médicaments en cause
IRA, nécrose tubulaire	Didanosine, ritonavir, ténofovir
IRA, néphropathie interstitielle aiguë immuno-allergique	Abacavir, atazanavir
Lithiases rénales	Atazanavir, indinavir, saquinavir
Tubulopathie proximale	Didanosine, lamivudine, stavudine, ténofovir

HIVAN (*HIV associated nephropathy*)

Il s'agit d'un syndrome néphrotique d'installation brutale, avec insuffisance rénale rapidement progressive évoluant vers l'insuffisance rénale terminale en quelques mois. Elle survient essentiellement chez les sujets à peau noire et constitue la troisième cause d'insuffisance rénale chronique. Le traitement repose sur l'initiation rapide du traitement antirétroviral qui doit être débuté quel que soit le niveau des CD4 et de la charge virale. Si celui-ci ne suffit pas à réduire la protéinurie, un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) pourra être associé, de même qu'une courte corticothérapie.

Risque rénal et risque cardiovasculaire

L'IRC est un facteur de risque cardiovasculaire majeur dans la population générale (augmentant jusqu'à 20 à 50 fois le risque par rapport à un sujet ayant une fonction rénale normale). L'IRC chez le patient infecté par le VIH aggrave le risque cardiovasculaire et doit être absolument prise en charge et traitée.

Patient en insuffisance rénale chronique et greffe rénale

Des études récentes montrent une fréquence élevée d'erreurs de prescription des anti-rétroviraux chez les patients infectés et insuffisants rénaux. La présence d'une IRC conduit souvent à diminuer la posologie de certains médicaments (pas toujours à bon escient) et à éviter certains traitements par peur d'une intolérance rénale. La population des patients porteurs d'une IRC semble sous-traitée, ou mal traitée pour le VIH avec, chez le patient dialysé, une augmentation de la mortalité. L'amélioration de la prise en charge des patients infectés par le VIH et l'expérience acquise dans la transplantation hépatique ont permis d'ouvrir des perspectives de transplantation rénale chez les patients dialysés. Celle-ci peut être envisagée et encouragée chez des patients suivis régulièrement, ayant une infection virale contrôlée et un niveau de CD4 supérieur à 200/mm³. Elle requiert une prise en charge multidisciplinaire.

AUTRES COMPLICATIONS

Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

La prévalence de l'HTAP avant l'ère des multithérapies a été évaluée à 0,50 p. 100 [91] et elle reste stable [92]. Une étude récente dans la FHDH a évalué, en France, l'incidence à 82 pour 100 000 patients-années en 1996-1998, 139 en 1999-2001, 109 en 2002-2004 et 68 en 2005-2006, par rapport à une incidence de 0,16 pour 100 000 dans la population générale en Europe [93]. Comme chez les patients non infectés par le VIH, l'incidence est plus élevée chez les femmes et les usagers de drogue par voie intraveineuse. Le risque d'HTAP primitive est associé à l'immunodépression (Sida et CD4), mais il reste très augmenté chez les patients ayant un taux de CD4 de plus de 500/mm³ (38 pour 100 000 patients-années) par rapport à celle observée dans la population générale. Aucun effet bénéfique d'un traitement par antirétroviraux sur l'HTAP n'a été mis en évidence.

Sa physiopathologie reste complexe [94]. Le rôle direct du VIH dans l'HTAP n'a jamais été démontré [95]. Aucune différence clinique, histologique et hémodynamique n'a été retrouvée entre les patients infectés par le VIH avec HTAP et les patients non infectés avec

une HTAP primitive. Il faut éliminer une HTAP secondaire avec, en particulier, la recherche d'une cirrhose.

Le premier symptôme de l'HTAP est la dyspnée. Devant toute dyspnée, il est donc nécessaire de réaliser un bilan minimal comprenant une radiographie pulmonaire, des gaz du sang et une échocardiographie qui retrouvera des pressions pulmonaires augmentées (mesure Doppler de la vitesse maximale du flux tricuspide). Le diagnostic de certitude repose sur les résultats du cathétérisme cardiaque droit, confirmant l'HTAP et l'origine pré-capillaire. La prise en charge diagnostique et thérapeutique devra être réalisée dans un centre spécialisé. Le traitement de l'HTAP comprend, comme dans la population générale, les inhibiteurs calciques, les diurétiques, les anticoagulants et les analogues de la prostacycline. Un traitement par le bosentan (antagoniste des récepteurs à l'endothéline) semble prometteur chez les sujets infectés par le VIH [96].

Toxicité mitochondriale

La toxicité mitochondriale des antirétroviraux est surtout due aux INTI. Les formes les plus graves (acidose lactique) sont devenues rares avec les INTI récents, mais doivent être connues en raison d'une susceptibilité individuelle les rendant toujours possibles (Tableaux 7-XIII et 7-XIV).

La prise en charge impose l'arrêt du ou des INTI impliqués et leur remplacement ; les formes graves impliquent l'hospitalisation en urgence.

Tableau 7-XIII Facteurs de risque de toxicité mitochondriale

Hiérarchie des INTI du plus au moins toxique : stavudine + didanosine > zidovudine > ténofovir-lamivudine + emtricitabine-abacavir
Association stavudine + didanosine
Association ténofovir + didanosine
Association ribavirine avec didanosine ou stavudine
Femme
Grossesse (3 ^e trimestre)
Obésité
Immunodépression profonde (passée ou actuelle)

Tableau 7-XIV Symptômes et atteintes viscérales de la toxicité mitochondriale

Symptômes généraux	
Hyperlactatémie symptomatique	
– asthénie, fatigabilité musculaire, amaigrissement	
– lactatémie contrôlée > 2,5 mmol/l	
Acidose lactique :	
– dyspnée, troubles digestifs, puis défaillance multiviscérale (rein, foie, détresse respiratoire)	
– lactatémie > 5 mmol/l, pH < 7,35	
Toxicité d'organe	INTI le plus impliqué
Neuropathie	Didanosine, stavudine
Pancréatite	Didanosine, stavudine
Myopathie	Zidovudine
Lipo-atrophie	Stavudine, zidovudine
Tubulopathie	Ténofovir

Vieillesse prématurée

Plusieurs des manifestations cliniques évoquées dans ce chapitre ont fait envisager un vieillissement prématuré des personnes infectées par le VIH. Ces manifestations touchent le métabolisme (risque cardiovasculaire accru dû à un dysfonctionnement endothélial et à une atteinte athérogène des vaisseaux, diabète), l'os (ostéoporose et ostéopénie), le rein, et pourraient également intervenir dans la survenue de certains cancers. Elles pourraient résulter, d'une part, du VIH lui-même qui, à long terme, entraînerait une immunosénescence conduisant à une déplétion de la réponse immunitaire et à un état inflammatoire de bas niveau [97] et, d'autre part, de certains traitements antirétroviraux.

Des données expérimentales récentes obtenues à partir de lignées cellulaires en culture et sur le tissu adipeux de patients infectés par le VIH montrent le rôle de certaines molécules antirétrovirales qui seraient à l'origine d'un vieillissement prématuré. Les INTI thymidiques conduisent, du fait de leur toxicité mitochondriale, à la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et induisent un vieillissement accéléré des cellules [98]. Ils entraînent également des mutations de l'ADN mitochondrial, altération reconnue comme inductrice d'un vieillissement cellulaire accéléré [99, 100]. Par leur impact négatif sur l'activité d'une enzyme impliquée dans le maintien des chromosomes, la télomérase, certains INTI comme la zidovudine induisent un raccourcissement des télomères qui pourrait intervenir dans ce processus de vieillissement accéléré [101, 102].

Certains IP entraînent des anomalies au niveau du noyau avec une accumulation de prélamine A, composé toxique impliqué dans des pathologies très sévères de vieillissement prématuré comme la progéria [103-105]. Cette accumulation résulterait de l'inhibition par certains IP de l'enzyme qui entraîne la maturation de la prélamine A en lamine A [106]. Il a été par ailleurs noté que la protéine Vpr du VIH est capable d'altérer la lamina et l'intégrité de l'enveloppe nucléaire [107]. Ces données nécessitent d'être confirmées par des études cliniques.

Points forts

- Les complications observées à long terme au cours de l'infection par le VIH – lipodystrophie, troubles métaboliques, lipidiques ou glucidiques, morbidités cardiovasculaires, modifications osseuses – sont multifactorielles, liées aux traitements antirétroviraux mais aussi à l'infection par le VIH.
- L'infection par le VIH est dorénavant considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire en soi.
- L'infection par le VIH pourrait accélérer certains processus de vieillissement.
- Les patients présentant une hépatite chronique C et/ou B ont un risque plus élevé d'hépatotoxicité médicamenteuse, encore majoré en cas de cirrhose.
- L'amélioration de la prise en charge des patients infectés par le VIH et l'expérience acquise dans la transplantation hépatique permettent d'envisager la greffe chez les patients en dialyse ou au stade de cirrhose.

Le groupe d'experts recommande :

- dans le cadre de la prise en charge des complications métaboliques : a) la suivi des règles hygiéno-dietétiques et l'arrêt du tabac ; b) la modification du traitement antirétroviral avec l'utilisation des molécules les moins toxiques ; c) avant d'envisager, si nécessaire, un traitement spécifique de ces anomalies métaboliques ;
- d'inscrire dans le bilan annuel de synthèse l'évaluation des différents risques métaboliques ;

- d'évaluer l'impact à court et moyen terme des nouvelles molécules sur les complications et co-morbidités liées aux traitements antirétroviraux dans le cadre d'essais thérapeutiques ;
- de dépister une atteinte rénale précoce liée au VIH et/ou aux traitements antirétroviraux ;
- de rechercher un dysfonctionnement cognitif chez des patients âgés de plus de 50 ans et/ou co-infectés par le VHC, en cas de plaintes mnésiques ou de difficultés d'organisation dans la vie quotidienne. Il est important de promouvoir les consultations d'évaluation et de prise en charge des fonctions cognitives.

BIBLIOGRAPHIE

1. NGUYEN A, CALMY A, SCHIFFER V et al. Lipodystrophy and weight changes : data from the Swiss HIV Cohort Study, 2000-2006. *HIV Med*, 2008, 9 : 142-150.
2. GALLANT JE, STASZEWSKI S, POZNIAK AL et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients : a 3-year randomized trial. *JAMA*, 2004, 292 : 191-201.
3. LAGATHU C, EUSTACE B, PROT M et al. Some HIV antiretrovirals increase oxidative stress and alter chemokine, cytokine or adiponectin production in human adipocytes and macrophages. *Antivir Ther*, 2007, 12 : 489-500.
4. KIM MJ, LECLERCQ P, LANOY E et al. A 6-month interruption of antiretroviral therapy improves adipose tissue function in HIV-infected patients : the ANRS EP29 Lipostop Study. *Antivir Ther*, 2007, 12 : 1273-1283.
5. MOYLE GJ, SABIN CA, CARTLEDGE J et al. RAVE (Randomized Abacavir versus Viread Evaluation) Group UK. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipodystrophy. *AIDS*, 2006, 20 : 2043-2050.
6. MURPHY R, ZHANG J, HAFNER R et al. and ACTG A5110 Team. Peripheral and visceral fat changes following a treatment switch to a nonthymidine analogue or nucleoside-sparing regimen in patients with peripheral lipodystrophy : 48-week final results of ACTG A5110, a prospective, randomized multicenter clinical trial. 13th CROI, Denver, 2006, abstract 755.
7. VALANTIN MA, LANOY E, BENTATA M et al. Recovery of fat following a switch to nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing therapy in patients with lipodystrophy : results from the 96 week randomized ANRS 108 NONUKE trial. *HIV Med*, 2008, *in press*.
8. VALANTIN MA, AUBRON-OLIVIER C, GHOSN J et al. Poly lactic acid implants (New-Fill®) to correct facial lipodystrophy in HIV-infected patients : results of an open-label study VEGA. *AIDS*, 2003, 17 : 2471-2478.
9. CARBONNEL E, CLAUDY A. Correction par Eutrophill® des lipo-atrophies faciales des malades infectés par le VIH. *Ann Dermatol Veénéréol*, 2005, 132 : 521-524.
10. LEVAN P, NGUYEN TH, LALLEMAND F et al. Correction of facial lipodystrophy in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy by injection of autologous fatty tissue. *AIDS*, 2002, 16 : 1985-1987.
11. CARR A, WORKMAN C, CAREY D et al. No effect of rosiglitazone for treatment of HIV-1 lipodystrophy : randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, 363 : 429-438.
12. SLAMA L, LANOY E, VALANTIN MA et al. Effect of pioglitazone on HIV-1-related lipodystrophy : a randomized double-blind placebo-controlled trial (ANRS 113). *Antivir Ther*, 2008, 13 : 67-76.
13. FALUTZ J, ALLAS S, BLOT K et al. Metabolic effects of a growth hormone-releasing factor in patients with HIV. *N Engl J Med*, 2007, 357 : 2359-2370.
14. KOHLI R, SHEVITZ A, GORBACH S et al. A randomized placebo-controlled trial of metformin for the treatment of HIV lipodystrophy. *HIV Med*, 2007, 8 : 420-426.
15. LEWDEN C, MAY T, ROSENTHAL E et al. Changes in causes of death among adults infected by the Human Immunodeficiency Virus (HIV) between 2000 and 2005. The « Mortalité 2000 & 2005 » surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J AIDS*, 2008, *in press*.
16. KLEIN D, HURLEY LB, QUESENBERRY CP et al. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection ? *J AIDS*, 2002, 30 : 471-477.

17. TRIANT VA, LEE H, HADIGAN C et al. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92 : 2506-2512.
18. OBEL N, THOMSEN HF, KRONBORG G et al. Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals : a population-based cohort study. *Clin Infect Dis*, 2007, 44 : 1625-1631.
19. FRIIS-MØLLER N, WEBER R, REISS P et al. DAD study group. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS*, 2003, 17 : 1179-1193
20. SAVÈS M, CHÈNE G, DUCIMETIÈRE P et al. French WHO MONICA Project and the APROCO (ANRS EP11) Study Group. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis*, 2003, 37 : 292-298.
21. BÉNARD A, TESSIER JF, RAMBELOARISOA J et al. HIV infection and tobacco smoking behaviour : prospects for prevention ? ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2002. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006, 10 : 378-383.
22. MARY-KRAUSE M, COTTE L, SIMON A et al. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS*, 2003, 17 : 2479-2486.
23. FRIIS-MØLLER N, REISS P, SABIN CA et al. DAD Study Group. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2007, 356 : 1723-1735.
24. SABIN CA, WORM SW, WEBER R et al. DAD Study Group. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study : a multi-cohort collaboration. *Lancet*, 2008, 371 : 1417-1426.
25. EL-SADR WM, LUNDGREN JD, NEATON JD et al. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*, 2006, 355 : 2283-2296.
26. KULLER L, SMART STUDY GROUP. Elevated levels of interleukin-6 and D-dimer are associated with an increased risk of death in patients with HIV. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 3-6 February, 2008, abstract 139.
27. CALMY A, NGUYEN A, MONTECUCCO F et al. The Staccato study team. HIV activates markers of cardiovascular risk in a randomized treatment interruption trial : STACCATO. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 3-6 February, 2008, abstract 140.
28. HSUE PY, LO JC, FRANKLIN A et al. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation*, 2004, 109 : 1603-1608.
29. MERCIÉ P, THIÉBAUT R, AURILLAC-LAVIGNOLLE V et al. Groupe d'épidémiologie clinique du Sida en Aquitaine (GECSA). Carotid intima-media thickness is slightly increased over time in HIV-1-infected patients. *HIV Med*, 2005, 6 : 380-387.
30. LORENZ MW, STEPHAN C, HARMJANZ A et al. Both long-term HIV infection and highly active antiretroviral therapy are independent risk factors for early carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2008, 196 : 720-726.
31. HSUE PY, HUNT PW, SINCLAIR E et al. Increased carotid intima-media thickness in HIV patients is associated with increased cytomegalovirus-specific T-cell responses. *AIDS*, 2006, 20 : 2275-2283.
32. Recommandations de la Haute Autorité en santé, 2005 (www.HAS-sante.fr).
33. ASLANGUL E, ASSOUMOU KL, BITTAR R et al. ANRS 126, a prospective, randomized, open label trial comparing the efficacy and safety of rosuvastatin versus pravastatin in HIV-infected subjects receiving ritonavir boosted PI with lipid abnormalities. 11th European AIDS Conference, October 24-27, 2007, Madrid, Spain, abstract PS7/2.
34. SAVES M, RAFFI F, CAPEAU J et al. Factor related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2002, 34 : 1396-1405.
35. ALBERTI KG, ZIMMET P, SHAW J, IDF EPIDEMIOLOGY TASK FORCE CONSENSUS GROUP. The metabolic syndrome : a new worldwide definition. *Lancet*, 2005, 366 : 1059-1062.
36. DECODE STUDY GROUP, THE EUROPEAN DIABETES EPIDEMIOLOGY GROUP. Glucose tolerance and cardiovascular mortality : comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med*, 2001, 161 : 397-405.
37. ROUBENOFF R, SCHMITZ H, BAIROS L et al. Reduction of abdominal obesity in lipodystrophy associated with human immunodeficiency virus infection by means of diet and exercise : case report and proof of principle. *Clin Infect Dis*, 2002, 34 : 390-393.
38. GUFFANTI M, CAUMO A, GALLI L et al. Switching to unboosted atazanavir improves glucose tolerance in highly pretreated HIV-1 infected subjects. *Eur J Endocrinol*, 2007, 156 : 503-509.

39. AFSSAPS, HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (actualisation) : recommandations. Paris, novembre 2006
40. NISSEN SE, WOLSKI K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*, 2007, *356* : 2457-2471.
41. HADIGAN C, RABE J, GRINSPOON S. Sustained benefits of metformin therapy on markers of cardiovascular risk in human immunodeficiency virus-infected patients with fat redistribution and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, *87* : 4611-4615.
42. SLAMA L, LANOY E, VALANTIN MA et al. Effect of pioglitazone on HIV-1-related lipodystrophy : a randomized double-blind placebo-controlled trial (ANRS 113). *Antivir Ther*, 2008, *13* : 67-76.
43. SUTINEN J, HÄKKINEN AM, WESTERBACKA J et al. Rosiglitazone in the treatment of HAART-associated lipodystrophy : a randomized double-blind placebo-controlled study. *Antivir Ther*, 2003, *8* : 199-207.
44. DIOP ME, BASTARD JP, MEUNIER N et al. Inappropriately low glycosylated hemoglobin values and hemolysis in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2006, *12* : 1242-1247.
45. SERVOSS J, KITCH D, ANDERSEN J et al. Predictors of antiretroviral-related hepatotoxicity in the adult AIDS Clinical Trial Group (1989-1999). *J AIDS*, 2006, *43* : 320-323.
46. SORIANO V, PUOTI M, GARCIA-GASCO P et al. Liver toxicity of antiretroviral drugs. *AIDS*, 2008, *22* : 1-13.
47. WIT FW, WEVERLING GJ, WEEL J et al. Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *J Infect Dis*, 2002, *186* : 23-31.
48. SULKOWSKI M, THOMAS D, MEHTA S et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy : role of hepatitis C and B infections. *Hepatology*, 2002, *35* : 182-189.
49. GATHE J, COOPER DA, FARTHING C et al. Efficacy of the protease inhibitors tipranavir plus ritonavir in treatment-experienced patients : 24-week analysis from the RESIST-1 trial. *Clin Infect Dis*, 2006, *43* : 1337-1346.
50. MIALHES P, TRABAUD MA, PRADAT P et al. Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the natural history of hepatitis B virus (HBV) and HIV coinfection : relationship between prolonged efficacy of HAART and HBV surface and early antigen seroconversion. *Clin Infect Dis*, 2007, *45* : 624-632.
51. CHAUVEL O, LACOMBE K, BONNARD P et al. Risk factors for acute liver enzyme abnormalities in HIV-hepatitis B virus-coinfected patients on antiretroviral therapy. *Antivir Ther*, 2007, *12* : 1115-1126.
52. CASTÉRA L, LOKO MA, LE BAIL B et al. Neau & the groupe d'épidémiologie clinique du Sida en Aquitaine (GECSA). Hepatic steatosis in HIV-HCV coinfecting patients in France comparison with HCV monoinfected patients matched for body mass index and HCV genotype *Alimentary Pharmacol Ther*, 2007, *26* : 1489-1498.
53. VALANTIN M.-A, INGILIZ P, CHARLOTTE F et al. Liver histology and hepatic mitochondrial function in HIV-1-infected patients on antiretroviral therapy with chronic transaminase elevation. Poster number n° 223/#961. 15th CROI, February 3-6, 2008, Boston.
54. LEMOINE M, BARBU V, GIRARD PM et al. Altered hepatic expression of SREBP-1 and PPAR γ is associated with liver injury in insulin-resistant lipodystrophic HIV-infected patients. *AIDS*, 2006, *20* : 387-395.
55. MALLET V, BLANCHARD P, VERKARRE V et al. Nodular regenerative hyperplasia is a new cause of chronic liver disease in HIV-infected patients. *AIDS*, 2007, *21* : 187-192.
56. CAZANAVERA C, DUPONA M, LAVIGNOLLE-AURILLAC V et al. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients : prevalence and associated factors. *AIDS*, 2008, *22* : 395-402.
57. AMOROSA V, TEBAS P. Bone disease and HIV infection. *Clin Infect Dis*, 2006, *42* : 108-114.
58. AMIEL C, SLAMA L, BAUDOIN C et al. BMD is reduced in HIV-infected men irrespective of treatment. *J Bone Miner Res*, 2004, *19* : 402-409.
59. MONDY K, YARASHESKI K, POWDERLY WG et al. Longitudinal evolution of bone mineral density and bone markers in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis*, 2003, *36* : 482-490.
60. ARNSTEN JH, FREEMAN R, HOWARD AA et al. HIV infection and bone mineral density in middle-aged women. *Clin Infect Dis*, 2006, *42* : 1014-1020.
61. BROWN TT, QAQISH RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis : a meta-analytic review. *AIDS*, 2006, *20* : 2165-2174.
62. BOLLAND MJ, GREY AB, GAMBLE GD et al. Low body weight mediates the relationship between HIV infection and low bone mineral density : a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, *92* : 4522-4528.
63. YIN M, DOBKIN J, BRUDENEY K, BECKER C et al. Bone mass and mineral metabolism in HIV+ post-menopausal women. *Osteoporos Int*, 2005, *16* : 1345-1352.

64. JONES S, RESTREPO D, KASOWITZ A et al. Risk factors for decreased bone density and effects of HIV on bone in elderly. *Osteoporos Int*, 2008, *19* : 913-918.
65. MCCOMSEY GA, KENDALL MA, TEBAS P et al. Alendronate with calcium and vitamin D supplementation is safe and effective for the treatment of decrease bone mineral density in HIV. *AIDS*, 2007, *21* : 2473-2482.
66. MORSE CG, MICAN JM, JONES EC et al. Joe GO The incidence and natural history of osteonecrosis in HIV-infected adults. *Clin Infect Dis*, 2007, *44* : 739-748.
67. MARY-KRRAUSE M, BILLAUD E, POIZOT-MARTIN I et al. Risk factors for osteonecrosis in HIV-infected patients : impact of treatment with combination antiretroviral therapy. *AIDS*, 2006, *20* : 1627-1635.
68. ROBERTSON KR, SMURZYNSKI M, PARSONS TD et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS*, 2007, *21* : 1915-1921.
69. BHASKARAN K, MUSSINI C, ANTINORI A et al. Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ann Neurol*, 2008, *63* : 213-221.
70. ANTINORI A, ARENDT G, BECKER JT and al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*, 2007, *69* : 1789-1799.
71. VALCOUR V, YEE P, WILLIAMS AE et al. Lowest ever CD4 lymphocyte count (CD4 nadir) as a predictor of current cognitive and neurological status in human immunodeficiency virus type 1 infection. The Hawaii Aging with HIV Cohort. *J NeuroVirol*, 2006, *12* : 387-391.
72. GRABAR S, LAURENCE WEISS L, COSTAGLIOLA D. HIV infection in older patients in the HAART era. *J Antimicrob Chemother*, 2006, *57* : 4-7.
73. VALCOUR V, PAUL R. HIV infection and dementia in older adults. *Clin Infect Dis*, 2006, *42* : 1449-1454.
74. VALCOUR VG, SACKTOR NC, PAUL RH et al. Insulin resistance is associated with cognition among HIV-1-infected patients. The Hawaii Aging With HIV Cohort. *J AIDS*, 2006, *43* : 405-410.
75. NATH A, HAUSER KF, WOJNA V et al. Molecular basis for interactions of HIV and drugs of abuse *J AIDS*, 2002, *31* : S62-S69.
76. DIAZ-ARRASTIA R, GONG Y, KELLY CJ et al. Host genetic polymorphisms in human immunodeficiency virus-related neurologic disease. *J NeuroVirol*, 2004, *10* (Suppl. 1) : 67-73.
77. LETENDRE S, CYSIQUE L, SHI C et al. HIV and HCV are associated with worse neuropsychological performance in Anhui, China (abstract n° 413). 15th CROI, Boston (USA), 3-6 February 2008.
78. BREW BJ. Evidence of a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of AIDS dementia complex. *AIDS*, 2004, *18* (Suppl. 1) : S75-S78.
79. GRANT I, SACKTOR N, McARTHUR J. HIV neurocognitive disorders. *In* : HE Gendelman, I Grant, IP Everall IP et al. The neurology of AIDS. New York, Oxford University Press, 2005 : 357-373.
80. PRICE, RW, EPSTEIN LG, BECKER JT et al. Biomarkers of HIV-1 CNS infection and injury. *Neurology*, 2007, *69* : 1781-1788.
81. LETENDRE SL, MCCUTCHAN JA, CHILDERS ME et al. Enhancing antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus cognitive disorders. *Ann Neurol*, 2004, *56* : 416-423.
82. LETENDRE S, MARQUIE-BECK J, CAPPARELLI E et al. Validation of the CNS penetration-effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol*, 2008, *65* : 65-70.
83. TOZZI V, BALESTRA B, SALVATORI MF et al. Changes in cognition during HAART : comparison of two different scoring systems to measure antiretroviral drug efficacy on HIV-dementia. (abstract n° 391). 15th CROI, Boston (USA), 3-6 February 2008.
84. LANOY E, BENTATA M, GUIGUET M et al. Improvement of survival after a neurological AIDS defining event over time (abstract PS 1/3). 11th European AIDS Conference, Madrid (Spain), 24-27 October 2007.
85. LUCAS GM, LAU B, ATTA MG et al. Chronic kidney disease incidence, and progression to end-stage renal disease, in HIV-infected individuals : a tale of two races. *J Infect Dis*, 2008, *in press*.
86. ARRIBAS JR, POZNIAK AL, GALLANT JE et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients. *J AIDS*, 2008, *47* : 74-78.
87. GOICOECHEA M, LUI S, BEST B et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor based therapy. *J Infect Dis*, 2008, *197* : 102-108.
88. ZIMMERMANN AE, PIZZOFERRATO T, BEDFORD J et al. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease : a case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis*, 2006, *42* : 283-290.
89. WYATT CM, ARONS RR, KLOTMAN PE et al. Acute renal failure in hospitalized patients with HIV : risk factors and impact on in-hospital mortality. *AIDS*, 2006, *20* : 561-565.

90. SZCZECH L, GANGE S, VAN DER HORST C et al. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. *Kidney Int*, 2002, *61* : 195-202.
91. SPEICH R, JENNI R, OPRAVIL M et al. Primary pulmonary hypertension in HIV infection. *Chest*, 1991, *100* : 1268-1271.
92. SITBON O, LASCoux-COMBE C, DELFRAISSY JF et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, *177* : 108-113.
93. MARY-KRAUSE M, COSTAGLIOLA D ON BEHALF THE ANRS CO4 FHDH CLINICAL EPIDEMIOLOGY GROUP. What about primary pulmonary hypertension in HIV infection in the ERA of combination antiretroviral therapy ? 13th International Workshop on HIV Observational Databases. Lisbon, Portugal, 26-28 March 2008.
94. HSUE PY, DEEKS SG, FARAH HH et al. Role of HIV and human herpesvirus-8 infection in pulmonary arterial hypertension. *AIDS*, 2008, *22* : 825-833.
95. HUMBERT M, MONTI G, FARTOUK M et al. Platelet-derived growth factor expression in primary pulmonary hypertension : comparison of HIV seropositive and HIV seronegative patients. *Eur Respir J*, 1998, *11* : 554-559.
96. SITBON O, GRESSIN V, SPEICH R et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, *170* : 1212-1217.
97. APPAY V, SAUCE D, Immune activation and inflammation in HIV-1 infection : causes and consequences, *J Pathol*, 2008, *217* : 231-241.
98. CARON M, AUCLAIR M, VISSIAU A et al. Contribution of mitochondrial dysfunction and oxidative stress to cellular premature senescence induced by antiretroviral thymidine analogues. *Antivir Ther*, 2008, *13* : 27-38.
99. TRIFUNOVIC A, WREDENBERG A, FLAKENBERG M et al. Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase. *Nature*, 2004, *429* : 417-423.
100. KUJOTH GC, HIONA A, PUGH TD et al. Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging. *Science*, 2005, *309* : 481-484.
101. OLIVERO OA. Mechanisms of genotoxicity of nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Environ Mol Mutagen*, 2007, *48* : 215-223.
102. YAMAGUCHI T, TAKAYAMA Y, SAITO M et al. Telomerase-inhibitory effects of the triphosphate derivatives of some biologically active nucleosides. *Nucl Acids Res Suppl*, 2001 : 211-212.
103. CARON M, AUCLAIR M, STERLINGOT H et al. Some HIV protease inhibitors alter lamin A/C maturation and stability, SREBP-1 nuclear localization and adipocyte differentiation. *AIDS*, 2003, *17* : 2437-2444.
104. CARON M, AUCLAIR M, DONADILLE B et al. Human lipodystrophies linked to mutations in A-type lamins and to HIV protease inhibitor therapy are both associated with prelamin A accumulation, oxidative stress and premature cellular senescence. *Cell Death Differ*, 2007, *14* : 1759-1767.
105. OBERDOERFFER P, SINCLAIR DA. The role of nuclear architecture in genomic instability and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, *8* : 692-702.
106. COFFINIER C, HUDON SE, FARBER EA et al. HIV protease inhibitors block the zinc metalloproteinase ZMPSTE24 and lead to an accumulation of prelamin A in cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, *104* : 13432-13437.
107. DE NORONHA CM, SHERMAN MP, LIN HW et al. Dynamic disruptions in nuclear envelope architecture and integrity induced by HIV-1 Vpr. *Science*, 2001, *294* : 1105-1108.

ANNEXE 1. BATTERIE COURTE DE DÉPISTAGE DES TROUBLES COGNITIFS

Épreuve des cinq mots⁽¹⁾

L'épreuve des cinq mots est un test simple et rapide (2 minutes). Elle a été validée pour le dépistage de la maladie d'Alzheimer.

L'épreuve consiste à faire apprendre au patient une liste de cinq mots et à en étudier la restitution. Elle comporte deux temps. Le premier consiste à étudier l'apprentissage de la liste. Il s'agit de s'assurer que l'information (la liste des cinq mots) a bien été mémorisée par le patient. Après une épreuve interférente permettant de détourner l'attention du patient pendant un temps suffisant, l'étape de rappel différé consiste en l'étude de la mémorisation proprement dite, le score doit être normalement égal à 5 (une amélioration nette du score par l'indigage est habituellement observée en cas d'atteinte sous-corticale).

CONSIGNES
1. Montrer la liste Faire lire la liste au patient : « Lisez cette liste de mots à voix haute et essayez de la retenir, je vous la redemanderai tout à l'heure. » Musée Limonade Sauterelle Passoire Camion
2. Interroger le patient « Pouvez-vous me dire en regardant la liste, quel est le nom de la boisson, l'ustensile de cuisine, le véhicule, le bâtiment, l'insecte ? »
3. Retourner la liste et interroger à nouveau le patient « Pouvez-vous me redonner les mots que vous venez de lire ? »
4. Pour les mots non rappelés et seulement ceux-ci, demander : « Quel était le nom de » en fournissant l'indice correspondant
5. Compter le nombre de bonnes réponses (= score d'apprentissage) Si score = 5, l'enregistrement a été effectif, passer à l'étape 6 Si score < 5, remontrer la liste et indiquer du doigt les mots non rappelés, puis retourner la liste et demander au patient les mots non rappelés en réponse à leurs indices. Le but est de s'assurer que le patient a bien enregistré tous les mots
6. Poursuivre la consultation médicale et faire d'autres tests Le but est de détourner l'attention du patient pendant 3 à 5 minutes. Par exemple, en explorant ses capacités visuoconstructives ou son orientation temporo-spatiale
7. Interroger à nouveau le patient « Pouvez-vous me donner les 5 mots ? ». Pour les mots non rappelés et seulement ceux-ci demander : « quel était le nom de... », en fournissant l'indice correspondant
8. Compter le nombre de bonnes réponses (= score de rappel différé)

(1) D'après Dubois B, Touchon J, Portet F et al. Presse Méd, 2002, 31, 1696-1699.

Batterie rapide d'efficacité frontale⁽¹⁾

Objectif de l'outil et description

Cette échelle est destinée à permettre une évaluation rapide des fonctions exécutives au lit du patient. Elle comprend les items suivants : similitudes, évocation lexicale, séquences motrices, consignes conflictuelles, *go-no go*, recherche du comportement de préhension.

Cotation

Chaque item est noté de 0 à 3, permettant un score total de 0 à 18.

Pour des sujets ayant été scolarisé au moins jusqu'au niveau du collège, un score inférieur à 16 peut être considéré comme pathologique ; le *cut-off* est inférieur à 15 pour des patients de niveau inférieur.

Test	Cotation
<p>1. Similitudes (conceptualisation)</p> <p>« En quoi se ressemblent :</p> <ul style="list-style-type: none">une banane et une orangeune table et une chaiseune tulipe, une rose et une marguerite » <p>Si le patient donne une réponse complètement incorrecte (il dit par exemple : « ceux-ci n'ont rien en commun ») ou en partie incorrecte (« les deux ont une écorce »), vous l'aidez en disant : « la banane et aussi l'orange sont un fruit ». N'attribuez cependant aucun point pour la réponse. N'aidez pas avec les items suivants</p>	Nombre de réponses correctes : ____
<p>2. Fluence verbale (flexibilité mentale)</p> <p>« Dites-moi autant de mots que possible qui commencent par la lettre s, sauf des prénoms ou des noms propres »</p> <p>Donnez 1 minute de temps pour l'épreuve</p> <p>Si le patient n'a pas répondu au bout de 5 secondes, dites : « par exemple, serpent ». Si le patient ne répond pas pendant 10 secondes, faites-lui une autre suggestion et dites : « n'importe quel mot qui commence par la lettre s »</p>	0 = moins de 3 mots 1 = 3 à 5 mots 2 = 6 à 9 mots
<p>3. Séquence motrice de Luria (programmation)</p> <p>« Regardez exactement ce que je fais »</p> <p>L'examineur est assis devant le patient et il effectue seul trois fois la séquence « poing-bord de main-paume » de la main gauche.</p> <p>« Faites la même chose de la main droite d'abord avec moi puis tout seul »</p> <p>L'examineur effectue la série avec le patient trois fois et dit ensuite : « maintenant faites le tout seul »</p>	0 = ne peut pas effectuer 3 séquences consécutives correctement, même avec l'aide de l'examineur 1 = échoue seul, mais peut effectuer 3 séquences correctes à l'aide de l'examineur 2 = peut effectuer seul au moins 3 séquences consécutives correctement 3 = peut effectuer seul 6 séquences consécutives correctement

(1) D'après Dubois B, Slachevsky A, Litvan I et al. Neurology, 2000, 55 : 1621-1626.

Test	Cotation
<p>4. Consignes conflictuelles (sensibilité à l'interférence) « Tapez deux fois quand je tape une fois. » Pour être sûr que le patient ait compris l'instruction, faites trois fois l'exercice : 1-1-1 « Taper une fois quand je tape deux fois. » Pour être sûr que le patient ait compris l'instruction, faites trois fois l'exercice : 2-2-2 L'examinateur effectue ensuite la série suivante : 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2</p>	<p>0 = tape au moins quatre fois consécutives comme l'examinateur 1 = plus de 2 erreurs 2 = 1 ou 2 erreurs 3 = aucune erreur 9 = refusé/abandonné</p>
<p>5. Go-no go (inhibition de comportement) « Tapez une fois quand je tape une fois. » Pour être sûr que le patient ait compris l'instruction, faites trois fois l'exercice : 1-1-1 « Ne taper pas quand je tape deux fois. » Pour être sûr que le patient ait compris l'instruction, faites trois fois l'exercice : 2-2-2 L'examinateur effectue ensuite la série suivante : 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2</p>	<p>0 = frappe au moins quatre fois consécutives comme l'examinateur 1 = plus de 2 erreurs 2 = 1 ou 2 erreurs 3 = aucune erreur</p>
<p>6. Comportement d'utilisation (autonomie environnementale) L'examinateur est assis devant le patient. Le patient met ses mains sur ses genoux plaçant ses paumes en haut. Sans rien dire et sans regarder le patient, l'examinateur place ses mains à la proximité de celles du patient et touche les paumes des deux mains du patient pour voir s'il saisit sa main Si le patient prend sa main, l'examinateur essaye de nouveau après avoir dit : « ne me prenez pas mes mains cette fois-ci »</p>	<p>3 = ne prend pas la main de l'examinateur 2 = hésite et demande ce qu'elle/il doit faire 1 = prend la main de l'examinateur sans hésiter 0 = prend la main de l'examinateur bien qu'on lui ait dit de ne pas prendre la main</p>
	<p>Total de la BREF : ____ </p>

8

Infection par le VIH et procréation

Au cours de la dernière décennie, des progrès spectaculaires ont été accomplis concernant la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant et l'accès à l'assistance médicale à la procréation (AMP) pour les couples touchés par le VIH. Les données récentes de cohortes prospectives confortent les recommandations de 2006 sur l'utilisation des antirétroviraux pendant la grossesse et sur l'AMP dans ce contexte à risque viral.

Malgré l'expérience croissante, des questions difficiles continuent à se poser. D'une part, l'utilisation des antirétroviraux dans le contexte de la procréation progresse plus rapidement que les connaissances sur leur toxicité. D'autre part, on note des insuffisances d'accès aux soins, qui concernent aussi bien la problématique de la précarité que l'offre de soins, notamment dans le domaine de l'AMP.

Ce chapitre aborde successivement le dépistage, indispensable à l'accès aux soins, le désir d'enfant et la préparation d'une grossesse, l'interruption volontaire de grossesse, la prise en charge des femmes enceintes, la prévention chez le nouveau-né et l'assistance médicale à la procréation.

DÉPISTAGE DU VIH ET PROCRÉATION

Le dépistage du VIH doit être encouragé à toute consultation ayant trait à la procréation et pour les deux membres du couple : en premier lieu lors d'une grossesse, mais aussi au cours de l'examen prénuptial, pour un désir de grossesse, en cas d'infertilité, pour la discussion de la contraception ou lors d'une interruption volontaire de grossesse.

Les médecins qui rencontrent les hommes et femmes en âge de procréer, notamment les gynécologues, obstétriciens et généralistes, doivent être sensibilisés à l'importance de ce dépistage, formés à la manière de le proposer pour en favoriser l'acceptation, et doivent savoir quelles informations et conseils élémentaires prodiguer aux patients lors de la remise du résultat, que celui-ci soit positif ou négatif. Le dépistage des infections virales VHB et VHC et des infections sexuellement transmissibles doit être encouragé de la même manière.

Chez la femme enceinte

Le dépistage de l'infection par le VIH conditionne l'accès aux soins de la femme et la prévention de la transmission mère-enfant (TME) (AIIb) [1]. Aujourd'hui encore, un tiers des femmes enceintes infectées découvrent leur séropositivité à l'occasion de leur grossesse (source : Enquête périnatale française [EPF] de l'ANRS, <http://u569.kb.inserm.fr/epfbiblio/>). Cette proportion n'a pas diminué au cours de la dernière décennie. Le recours au dispositif

de dépistage reste donc insuffisant chez les femmes en âge de procréer, notamment chez les femmes migrantes.

Le dépistage chez la femme enceinte est régi par la loi n° 93-121, article 48, du 27 juillet 1993 : « À l'occasion du premier examen prénatal, après information sur les risques de contamination, un test de dépistage de l'infection par le VIH est systématiquement proposé à la femme enceinte. » La proposition de test ainsi que le rendu du résultat ne sont pas, malheureusement, toujours effectués dans le cadre d'une consultation permettant information et éducation des patientes.

Un débat oppose les partisans de conserver le caractère volontaire et ceux d'un dépistage obligatoire dans l'intérêt de l'enfant. Le Conseil national du Sida s'est prononcé le 14 mars 2002 contre son caractère obligatoire. Au vu des aspects éthiques et de santé publique, le groupe d'experts réaffirme l'importance de « convaincre plutôt que contraindre » les femmes enceintes au dépistage du VIH.

En effet, la prise en charge de l'infection par le VIH, tant chez la mère que chez l'enfant, nécessite une adhésion et une participation active de la mère. Par ailleurs, une enquête nationale ministère de la Santé/Inserm U149 (<http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/perinat03/sommaire.htm>) confirme que le dépistage en cours de grossesse est très rarement refusé par les femmes (1,5 p. 100 de refus en métropole, 0,5 p. 100 dans les DOM) et représente une situation exceptionnelle parmi les enfants infectés [2].

Afin de détecter les séroconversions en cours de la grossesse, il est recommandé de proposer le dépistage une deuxième fois au cours de la grossesse, conformément à l'avis du Conseil national du Sida, aux femmes séronégatives exposées à un risque particulier. Cette recommandation est trop peu suivie en pratique et doit être mieux diffusée [3]. Le test doit être proposé à la visite du 6^e mois (en même temps que le dépistage obligatoire de l'hépatite B) aux femmes :

- dont le partenaire ou le conjoint est infecté par le VIH ;
- débutant une prise en charge à un stade avancé de la grossesse ;
- ayant précédemment refusé le dépistage du VIH ;
- dont le partenaire ou le conjoint n'a pas effectué un test de dépistage à l'occasion de cette grossesse (*voir* paragraphe suivant) ;
- ayant des partenaires multiples.

Si le risque semble élevé, un contrôle supplémentaire peut être proposé à l'accouchement.

Lors de l'accouchement

Chez une femme qui n'a pas bénéficié d'un test VIH en cours de grossesse, il est recommandé de proposer systématiquement un dépistage lors de l'accouchement. C'est notamment le cas pour les femmes non suivies pour leur grossesse ou à risque d'exposition pendant la grossesse. Un test rapide sera effectué, en prévenant la femme de la possibilité d'un faux positif [4]. Dans tous les cas, la femme doit être informée des résultats du test, et le test rapide doit être confirmé par un test ELISA sur un deuxième prélèvement, sans retarder la prise en charge urgente.

Chez les futurs pères et partenaires de la femme enceinte

Il est recommandé de proposer systématiquement un sérodépistage du VIH à tout conjoint ou partenaire d'une femme enceinte. Si le futur père n'est pas présent à la consultation prénatale, cette proposition doit passer par la femme enceinte. Le test fait partie de l'examen du 4^e mois du futur père, prévu par l'assurance maladie dans le cadre du suivi de grossesse. Le gynécologue-obstétricien et la sage-femme, mais aussi le médecin généraliste, ont chacun un rôle important à jouer pour le succès de ce dépistage. Il est urgent de promouvoir ce dépistage auprès des médecins et auprès du public.

Lors de l'examen prénuptial et préconceptionnel

La découverte d'une séropositivité avant une éventuelle grossesse permet de préparer sa prise en charge dans de meilleures conditions. Ainsi, toute consultation où un médecin reçoit une femme ou un couple désireux d'avoir un enfant doit permettre d'informer sur l'infection par le VIH et de proposer son dépistage.

Dans le cadre des traitements d'infertilité

Avant toute AMP, les lois de bioéthique obligent aux dépistages de la syphilis, de l'hépatite B, de l'hépatite C et du VIH. Ces recommandations doivent également être appliquées lors de toute exploration et traitement d'une stérilité. La détermination du statut sérologique vis-à-vis de la rubéole et de la toxoplasmose est également souhaitable. En cas de séropositivité pour le VIH ou d'hépatite virale chronique (y compris le portage chronique de l'antigène HBs), le couple peut être orienté vers une prise en charge adaptée faisant, si nécessaire, intervenir un centre d'AMP avec un circuit pour les risques viraux.

Dans le cadre d'une IVG

Il est recommandé de rechercher les principales infections sexuellement transmissibles (IST), dont le VIH, chez les femmes qui demandent une IVG. La séroprévalence du VIH est en effet quatre fois plus élevée chez les femmes enceintes lors d'une IVG que lors d'une grossesse poursuivie (enquête Prévagest). La demande d'IVG est donc une circonstance importante pour informer ces femmes sur l'infection par le VIH, sur ses modes de transmission, sur l'importance du dépistage, sur la prévention et sur la contraception.

DÉSIR D'ENFANT

Avoir des enfants fait partie des aspirations légitimes de nombreux hommes et femmes infectés par le VIH. Dans l'enquête VESPA, 33 p. 100 des femmes et 20 p. 100 des hommes hétérosexuels déclaraient avoir un désir d'enfant. Ce projet d'enfant pose des questions spécifiques, liées au pronostic de l'infection par le VIH et par d'éventuelles co-infections, aux indications thérapeutiques et au choix des traitements, aux modalités de la conception.

Dans tous les cas, les couples ou les individus qui manifestent leur préoccupation vis-à-vis d'une procréation future doivent recevoir des informations et conseils adaptés à leur situation et, si nécessaire, une prise en charge plus spécialisée : consultation gynécologique préconceptionnelle, voire consultation d'une équipe d'AMP. Il faut rappeler que la fertilité de la femme diminue à partir de 35 ans et qu'il a été décrit des cas de dysfonction ovarienne précoce avant 40 ans chez des femmes infectées par le VIH [5].

Un objectif fondamental est la prévention de la transmission sexuelle dans le couple. Lorsque la femme est séropositive pour le VIH et l'homme séronégatif, l'auto-insémination répond à cet objectif, et l'AMP ne sera nécessaire que s'il existe une infertilité associée.

Lorsque l'homme est séropositif, l'AMP après préparation et validation du sperme est la méthode de référence, qui assure une sécurité optimale.

Certaines équipes européennes proposent le recours à des rapports non protégés, en affirmant que le risque de transmission est négligeable dans certaines conditions : traitement anti-rétroviral pris avec une observance parfaite, charge virale plasmatique indétectable depuis plus de 6 mois et absence de toute autre infection sexuellement transmissible [6]. Un protocole est en cours avec ajout d'une prophylaxie pré- et post-exposition chez la femme exposée [7]. Dans l'état actuel des connaissances sur les conditions de la transmission sexuelle du

VIH, la majorité des experts français, de même que le Conseil national du Sida et l'Onusida/OMS, ne conseillent pas cette approche aux couples ayant un désir d'enfant. En effet :

- les virologues font état de la présence de virus détectable dans 5 à 10 p. 100 des liquides séminaux d'hommes ayant durablement une charge virale indétectable dans le sang ; certains chercheurs ont mis en évidence du virus capable de réplication persistant dans des cellules séminales [8] ;

- l'existence d'infections génitales ou d'inflammation génitale, parfois quiescentes, est un facteur d'augmentation du risque de transmission difficile à contrôler chez un couple sur le long terme ;

- le risque de transmission est sans doute faible, mais il n'est pas nul et l'AMP est un moyen fiable de réduire davantage ce risque ;

- lorsque la fertilité est bonne, l'AMP donne de bons résultats. Lorsque la fertilité est altérée, l'AMP est moins souvent couronnée de succès mais les rapports sexuels non protégés ne permettent pas non plus d'obtenir une grossesse facilement.

Le recours aux rapports non protégés ne doit en aucun cas être le résultat d'un découragement dû aux difficultés pour accéder à l'AMP. Au total, face au projet d'enfant, le praticien expose au couple l'état des connaissances et les différentes possibilités qui lui sont offertes par la médecine. La décision de ne pas avoir recours à l'AMP incombe au couple, et en particulier au partenaire séronégatif une fois informé des risques encourus.

Dans le cas où un couple dûment informé refuse l'AMP et demande une aide pour des rapports programmés, certains praticiens peuvent considérer qu'il s'agit d'une réduction de risques et procéder à une évaluation comportant :

- l'efficacité et l'observance du traitement antirétroviral ;
- l'absence d'IST ou d'inflammation du tractus génital ;
- l'absence d'infertilité masculine ou féminine patente ;
- la compréhension par le couple de la période d'ovulation dans la perspective d'un rapport unique non protégé (moins exposant que des rapports répétés) ;
- l'évitement des irritations des muqueuses (emploi d'un gel lubrifiant à base d'eau ne contenant pas de spermicide ; rapports sans brutalité).

Cet accompagnement requiert le consentement à la fois du couple et du médecin et ne peut s'envisager qu'au cas par cas et en face à face. Cela ne doit pas aller à l'encontre des campagnes de prévention.

La recherche du VIH dans le liquide séminal est envisagée par certains spécialistes afin de donner aux couples une information plus précise que la charge virale plasmatique. Toutefois, cette recherche n'est pas validée ni prise en charge par l'assurance maladie hors du contexte spécifique de l'AMP, et ne fait donc pas l'objet d'une recommandation à ce jour. Il faut rappeler en outre que l'excrétion virale peut varier dans le temps [9].

L'ensemble de ces informations doit s'intégrer à un dialogue approfondi sur la sexualité, la prévention et la procréation dans le contexte de la séropositivité.

Prise en charge préconceptionnelle de la femme

L'éventualité d'une grossesse est parfois formulée par la patiente, mais n'est pas toujours explicite. Elle doit être prise en compte chez toute femme en âge de procréer et, sans y voir une incitation, il est important d'aborder précocement l'éventuel désir d'enfant, pour anticiper une prise en charge adaptée. Lorsqu'un projet d'enfant est exprimé par la femme ou le couple, l'orientation vers une consultation gynécologique préconceptionnelle permet de faire le lien entre ce projet et le suivi de l'infection.

Évaluation initiale

Elle doit tenir compte de plusieurs éléments :

- la situation médicale : état clinique et immunovirologique actuel, mais aussi les antécédents, en recueillant notamment le nadir des CD4 et leur évolution ;

- les traitements antirétroviraux actuels, mais aussi l'historique (avec motifs de changements, intolérances, tests génotypiques de résistance) ;
- le statut VHC et VHB ;
- le contexte supposé de fertilité : antécédents de grossesse, notion de stérilité du couple, âge de la femme ;
- la situation de couple, la connaissance de la séropositivité par le conjoint, le statut sérologique du partenaire.

Informations sur la grossesse

Le praticien doit informer le plus complètement possible le couple sur les risques particuliers :

- la grossesse n'est pas un facteur aggravant l'évolution de l'infection par le VIH ;
- le risque principal est la transmission du virus de la mère à l'enfant ;
- les moyens de prévention sont efficaces, notamment les traitements antirétroviraux qui sont indispensables ;
- ces traitements comportent des risques d'effets indésirables pour la mère et son enfant, nécessitant un suivi régulier ;
- le suivi régulier de la mère tout au long de la grossesse, et en particulier le contrôle de l'observance thérapeutique, sont essentiels pour obtenir et maintenir une charge virale indétectable et prévenir la transmission à l'enfant ;
- le suivi régulier de l'enfant pendant les premières années de vie est nécessaire pour savoir si l'enfant est infecté ou non et surveiller l'éventuelle toxicité des antirétroviraux.

Choix des stratégies thérapeutiques

Plusieurs situations thérapeutiques sont possibles au vu de la grossesse (*voir plus loin*, « Grossesse »), dont les grandes lignes sont :

- la patiente n'est pas traitée et ne nécessite pas de traitement : le traitement sera débuté en cours de grossesse ;
- la patiente n'est pas traitée et doit commencer un traitement antirétroviral : il faut choisir des molécules compatibles avec une grossesse et, si possible, s'assurer de la tolérance et de l'efficacité du traitement avant de débiter la grossesse ;
- la patiente est traitée, son traitement est efficace et compatible avec la grossesse : ce traitement doit être poursuivi ;
- la patiente est traitée mais ses résultats ne sont pas optimaux (charge virale non contrôlée, $CD4 < 200/mm^3$) : il faut évaluer les causes de l'échec (observance, résistances, sous-dosages, interactions, etc.) et adapter le traitement ;
- la patiente reçoit un traitement déconseillé en cas de grossesse : on le remplacera par un traitement compatible, sans compromettre son efficacité, en fonction des antécédents et du profil de résistance.

Préparation de la grossesse

Comme pour toute femme, la préparation de la grossesse est l'occasion de vacciner contre la rubéole (en l'absence de déficit immunitaire franc) si la sérologie est négative, de proposer la vaccination VHB aux femmes non immunisées pour ce virus, de prescrire une supplémentation en acide folique (0,4 mg/j à débiter au moins 2 mois avant la conception et à poursuivre jusqu'au 2^e mois de grossesse) et d'encourager l'arrêt de la consommation d'alcool, du tabac et d'autres drogues.

Place de l'auto-insémination

Lorsque la femme est infectée par le VIH, l'auto-insémination permet d'éviter tout risque de transmission virale de la femme à l'homme.

La technique consiste à récupérer le sperme soit dans le préservatif masculin ou féminin (sans spermicide) après un rapport protégé, soit dans un réceptacle (par exemple, un verre).

Le recueil dans le préservatif masculin pourrait être moins efficace en raison de la présence de spermicides dans certains préservatifs lubrifiés, laquelle est signalée par les fabricants disposant de la NF (à vérifier auprès du pharmacien), mais aussi en raison de l'adhésion du sperme aux parois du préservatif.

Le sperme doit être prélevé dans une seringue de 10 à 20 ml et déposé au fond du vagin.

Il faut expliquer au couple les bases de la physiologie du cycle menstruel afin qu'il sache à quel moment pratiquer ces auto-inséminations, voire établir une courbe ménothermique pour guider la réalisation de l'insémination dans les 2 ou 3 jours qui précèdent la montée thermique. La courbe de température peut être remplacée par des bandelettes urinaires détectant l'ovulation.

Il faudra tenir compte de l'âge de la patiente. Pour une femme jeune (< 35 ans), un délai d'un an semble raisonnable pour envisager un bilan de stérilité en cas d'échec des auto-inséminations.

En cas d'antécédents d'infertilité, ou de pathologie pourvoyeuse de stérilité (par exemple maladie connue des trompes), ou lorsque l'âge est avancé (> 38 ans), un bilan initial de fertilité est recommandé d'emblée.

Situations où une grossesse est déconseillée

Plutôt que des contre-indications formelles et définitives, il existe des situations préoccupantes qui doivent faire l'objet de mises en garde fortes auprès de la patiente :

- maladie aiguë en cours (infection opportuniste ou autre) ;
- échec virologique sans perspective, à court terme, de bénéficier d'un traitement capable de rendre indétectable la charge virale : multirésistances, intolérances sévères aux traitements disponibles et/ou charge virale élevée et/ou CD4 inférieurs à 200/mm³ ;
- impossibilité de modifier un traitement antirétroviral comportant des molécules contre-indiquées pendant la grossesse ou pour lesquelles aucune donnée clinique n'est disponible (molécules en développement, par exemple) ;
- situation sociale critique (absence de logement et de ressources...) ;
- alcoolisme ou usage de drogues.

L'avis du médecin pourra d'autant mieux être entendu qu'il proposera simultanément un accompagnement, concerté avec l'ensemble de l'équipe, pour tenter de résoudre ou au moins améliorer les problèmes rencontrés par la femme et/ou le couple et permettre ainsi d'espérer concevoir un enfant dans de meilleures conditions.

Si une grossesse survient malgré tout, une interruption médicale de grossesse peut être discutée.

Prise en charge préconceptionnelle de l'homme infecté par le VIH

L'homme doit être accompagné dans son projet d'enfant en tenant compte de la prévention des risques de contamination virale dans le couple. Il faut encourager une bonne qualité de suivi et d'observance thérapeutique. Lorsqu'une pathologie grave évolutive (directement liée ou non au VIH) compromet le pronostic vital, il faut savoir mettre en garde avec empathie le couple quant aux conséquences possibles pour l'enfant.

Une évaluation de la fertilité (antécédents, clinique, spermogramme et autres examens si nécessaire) pourra être effectuée.

Quant aux risques pour l'enfant, il n'existe pas de transmission verticale père-enfant du VIH. Les traitements du VIH n'ont pas de retentissement connu sur la descendance.

Hépatites virales : co-infection et procréation

Il faut tenir compte et informer des risques de transmission des virus dans le couple et de la mère à l'enfant ainsi que du risque de toxicités médicamenteuses, notamment avec la ribavirine.

Chez la femme

Cas de la co-infection par le VHC

La ribavirine est strictement contre-indiquée en cas de grossesse, car elle est mutagène, génotoxique et tératogène chez l'animal ; un délai de 4 mois après la fin du traitement est recommandé avant la conception.

Compte tenu de l'existence d'un traitement potentiellement curatif, il faut envisager de traiter la femme avant la grossesse, en fonction du degré de fibrose et des chances d'éradiquer ce virus selon le génotype VHC ; en cas de traitement, la patiente doit accepter de repousser sa grossesse de 16 mois environ (1 an de traitement plus 4 mois de délai après la ribavirine).

Infection par le VHB

En raison de l'activité de certains antirétroviraux sur le VHB, le choix du traitement doit être fait en concertation avec les hépatologues, selon l'existence d'une indication à traiter ou pas le VHB, et des risques en cas de grossesse de l'adéfovir (contre-indiqué) et du ténofovir (déconseillé).

Chez l'homme

De même que pour le VIH, il n'y a pas de transmission VHC directe père-enfant, la question étant plus discutée pour le VHB, car certaines études suggèrent le risque d'intégration dans le génome cellulaire. La ribavirine doit être arrêtée 7 mois avant la conception du fait de sa génotoxicité. Lorsque l'indication thérapeutique ne peut être différée, il est possible de réaliser une congélation du sperme avant traitement, en l'absence de contre-indication à la procréation.

La survenue d'une grossesse sous ribavirine (chez la femme ou l'homme) ne doit pas conduire à une interruption médicale systématique de grossesse, mais à une réflexion au cas par cas.

Quand faut-il adresser un couple pour une aide à la procréation ?

Les deux situations pouvant amener un couple à demander une AMP dans un contexte de séropositivité VIH sont la prévention de la transmission virale dans le couple et le traitement d'une stérilité (*voir plus loin*). Il faut noter que l'AMP implique directement les médecins, qui ont la responsabilité d'accepter ou de refuser la demande en l'état actuel de la situation, dans le contexte des lois de bioéthique.

Demande d'adoption

L'adoption d'un enfant peut être envisagée lorsque tous les recours en AMP sont épuisés, ou bien par choix. L'agrément d'adoption ne doit pas être refusé au seul motif d'une infection par le VIH. Il n'y a d'ailleurs pas d'obligation à révéler sa séropositivité lors d'une demande d'agrément, et celle-ci n'est en aucun cas mentionnée sur le certificat médical d'aptitude. Il faut se renseigner sur les démarches auprès de la DDASS. Les conjoints doivent être mariés pour une adoption en tant que couple ; en cas d'adoption par un célibataire, l'adopté n'aura de lien qu'à l'égard du seul parent adoptant.

INTERRUPTION VOLONTAIRE DE GROSSESSE (IVG)

Des données déjà anciennes indiquent que la proportion d'IVG chez les femmes infectées par le VIH est du même ordre que dans la population générale. L'infection par le VIH ne constitue plus un motif d'interruption médicale de grossesse, sauf dans des situations particulières où la vie de la femme est en danger ou lorsqu'il n'est pas possible de réaliser une prévention efficace de la transmission mère-enfant.

En France, l'IVG est autorisée jusqu'à 14 semaines. La séropositivité pour le VIH ne doit pas être un obstacle à l'accès à l'IVG, ni modifier le choix de la méthode d'interruption de grossesse. Il n'existe actuellement aucune donnée sur une éventuelle interaction entre les antirétroviraux et la mifépristone et le misoprostol ; ainsi, les doses recommandées pour ces produits dans le cadre de l'avortement médicamenteux sont les mêmes que chez les femmes séronégatives.

Si la séropositivité est découverte au moment de l'IVG, la femme devra être adressée à un service spécialisé dans la prise en charge du VIH. Dans tous les cas, une contraception appropriée devra lui être proposée (*voir* Chapitre 6).

GROSSESSE

Chez une femme sans indication thérapeutique au long cours, le traitement antirétroviral est toujours nécessaire pour la prévention de la TME. Lorsqu'un traitement est nécessaire pour sa propre santé, il doit obéir aux mêmes règles qu'en dehors de la grossesse.

Actuellement en France, les femmes enceintes sont traitées uniquement pour la prévention de la TME dans presque la moitié des cas. L'objectif est de prévenir le mieux possible la TME, tout en limitant les risques de résistance et de toxicité pour la mère et pour l'enfant. Depuis quelques années, un large consensus est établi pour utiliser les multithérapies dans cette indication, quel que soit l'état immunovirologique de la femme. Cette attitude est justifiée par les données montrant, d'une part, que la charge virale plasmatique maternelle est le paramètre le plus significativement lié au risque de TME et, d'autre part, que l'obtention d'un taux indétectable au dernier trimestre et à l'accouchement est un moyen efficace de prévention de la TME [10].

Toutefois, le choix des molécules antirétrovirales et le choix du moment de leur introduction durant la grossesse n'est pas simple, car la plupart des données disponibles sont issues d'études d'observation et manquent soit de puissance, soit de recul pour conclure quant au rapport bénéfices/risques du traitement.

Ces choix s'intègrent dans une stratégie de prévention pendant la grossesse et la période périnatale, qui doit tenir compte des aspects virologiques et obstétricaux, et repose sur l'adhésion de la femme. Il s'agit de grossesses à risque, dont le suivi doit être cohérent et individualisé, confié pour cela à des équipes spécialisées. Le choix du traitement médical préventif, du mode d'accouchement et du traitement prophylactique du nouveau-né relève d'une concertation multidisciplinaire entre l'équipe obstétricale, le référent VIH et le pédiatre. Dans le cas d'une co-infection par les virus des hépatites, il conviendra d'associer l'hépatologue.

Données de la littérature

Données épidémiologiques françaises

D'après les données de l'Enquête périnatale française (EPF), cohorte prospective prospective par l'ANRS, le nombre d'accouchements de femmes infectées par le VIH a plus que

doublé en une décennie. Le nombre d'inclusions dans cette cohorte est de plus de 1 000 par an depuis 2000 et, en estimant qu'elle rassemble près de 70 p. 100 des accouchements de femmes infectées par le VIH, il y aurait environ 1 500 accouchements par an. Cela correspond à une séroprévalence en France de l'ordre de 2 pour 1 000 chez les femmes qui accouchent. Dans l'EPF, un tiers des naissances enregistrées surviennent chez des femmes qui ont déjà accouché une fois ou plus depuis qu'elles connaissent leur séropositivité VIH. La plupart des femmes ont été contaminées par voie hétérosexuelle, et les deux tiers sont originaires d'Afrique subsaharienne.

Prévention de la transmission mère-enfant (TME)

Grâce notamment aux traitements antirétroviraux, la TME du VIH-1 a été fortement réduite en France, se stabilisant entre 1 et 2 p. 100 (contre 15-20 p. 100 en l'absence de traitement). Cela représente une quinzaine de cas de transmission mère-enfant par an. À ceux-ci s'ajoutent plusieurs cas qui surviennent alors que la mère n'a pas eu de dépistage VIH ou en cas de séroconversion pendant la grossesse (voir paragraphes « Dépistage » et « Situations particulières »).

Les échecs de la prévention sont essentiellement liés à l'absence de prise en charge ainsi qu'à des échecs thérapeutiques.

L'accès aux soins, notamment au suivi prénatal précoce et régulier, peut encore être problématique, notamment pour les femmes étrangères en situation irrégulière et dans les départements français d'Amérique (DFA).

L'absence totale de traitement prophylactique est un problème sérieux, mais heureusement peu fréquent. Dans l'EPF, 2 p. 100 des femmes ne reçoivent aucun traitement pendant la grossesse ; il s'agit principalement de refus de traitement.

Les cas résiduels de transmission chez les femmes suivies et traitées pendant leur grossesse ont été récemment analysés [10]. Cette TME est encore de l'ordre de 1 p. 100 dans l'EPF. Parmi ces cas de transmission, il a été mis en évidence plusieurs facteurs de risque :

- des complications obstétricales, notamment un accouchement prématuré ; pour les naissances avant 33 semaines d'aménorrhée, le taux de TME est 6,8 versus 1,2 p. 100 pour les enfants nés à terme ou modérément prématurés ;

- une prise en charge tardive, au 3^e trimestre de la grossesse, voire au moment de l'accouchement (la découverte de l'infection à l'accouchement est toutefois exceptionnelle en France métropolitaine) ;

- un traitement débuté tardivement : la durée moyenne du traitement pendant la grossesse est plus courte chez les mères ayant transmis le virus à leur enfant que chez celles qui ne l'ont pas transmis (10,5 versus 16 semaines). Ces données montrent l'importance du contrôle de la charge virale, non seulement à l'accouchement, mais également au cours du 3^e trimestre ;

- des défauts d'observance : un niveau d'ARN VIH-1 plasmatique supérieur à 10 000 copies/ml à l'accouchement, indépendamment du type de traitement, concerne 9 p. 100 des femmes de l'EPF mais est associé à 50 p. 100 des cas de transmission.

Ces données confirment l'importance pronostique de la charge virale plasmatique à l'accouchement chez les femmes traitées. Le taux de TME est de 0,6 p. 100 pour une charge virale VIH-1 inférieure à 1 000 copies/ml (0,3 p. 100 lorsqu'elle est inférieure à 50 copies/ml), de 1,5 p. 100 lorsqu'elle est de 1 000 à 10 000 et de 7,3 p. 100 lorsqu'elle dépasse 10 000 copies/ml. Néanmoins, il n'existe pas de seuil au-dessous duquel le risque est nul. Le niveau de charge virale est le facteur prédictif majeur de transmission.

En l'absence d'essai thérapeutique contrôlé, il est difficile de déterminer l'efficacité relative des différents schémas thérapeutiques. Le taux de TME observé est équivalent que la mère ait reçu une trithérapie incluant un IP, une bithérapie par zidovudine et lamivudine ou une monothérapie de zidovudine. Cela ne signifie pas que les mono- et bithérapies sont aussi efficaces que les multithérapies, mais seulement qu'elles ont été prescrites chez des femmes à plus faible risque de TME. À l'inverse, certaines femmes ayant une prescription

de multithérapie conservent néanmoins une charge virale élevée. Il semble s'agir plus de défauts d'observance que d'échecs thérapeutiques. Cela explique qu'entre 1997 et 2004, bien que la proportion de femmes traitées par multithérapie pendant la grossesse ait augmenté de 2 à 77 p. 100, le taux de TME n'ait pas diminué de façon significative.

Concernant le mode d'accouchement, les données de l'EPF [10] ne mettent pas en évidence d'effet protecteur de la césarienne programmée en cas de charge virale plasmatique maternelle basse (< 1 000 copies/ml). Il n'est pas pour autant possible de déterminer un seuil au-dessous duquel la césarienne n'aurait plus aucun effet protecteur. Ces résultats concordent avec ceux des ACTG aux États-Unis, mais pas avec ceux d'une étude de cohorte européenne [11]. Il faut rappeler que l'effet protecteur de la césarienne programmée a été clairement démontré dans une population de femmes ne recevant pas d'antirétroviraux et de femmes recevant une prophylaxie par zidovudine en monothérapie avec un taux de TME de l'ordre de 1 p. 100 [12]. La césarienne expose la mère à une morbidité, notamment infectieuse, accrue par rapport à la voie basse, surtout s'il s'agit d'une césarienne en urgence dont l'effet bénéfique n'a jamais été démontré sur la transmission virale.

Tolérance des antirétroviraux pendant la grossesse

Les données cliniques pour chaque molécule dépendent avant tout de leur ancienneté et sont plus issues d'études de cohortes et de registres que d'essais thérapeutiques. Les données de toxicologie préclinique, et même les études animales, sont souvent difficiles à transposer à l'utilisation clinique. La mise en évidence d'effets indésirables ne signifie donc pas toujours qu'il faille renoncer à l'utilisation d'un produit. Les données sont réactualisées périodiquement sur le site américain HIVinfo [13].

Toxicité pour la mère

- *Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques (INTI)*. Leur toxicité mitochondriale peut être responsable d'acidose lactique avec une stéatose et/ou une pancréatite au 3^e trimestre de la grossesse ; ces femmes recevaient des traitements au long cours par l'association stavudine + didanosine ou, dans un cas, stavudine + lamivudine. L'association stavudine + didanosine est donc contre-indiquée durant la grossesse. Les effets indésirables de la zidovudine sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse, notamment anémie et neutropénie. Les données disponibles de pharmacovigilance concernant l'abacavir ne montrent pas de majoration du risque d'hypersensibilité pendant la grossesse. Les données de tolérance de l'emtricitabine en cours de grossesse sont limitées, mais la bonne tolérance de la lamivudine, proche de cette molécule, est rassurante. La tolérance du ténofovir au cours de la grossesse reste à évaluer, le principal effet indésirable hors grossesse étant la toxicité rénale.

- *Inhibiteurs non nucléosidiques (INNTI)*. La névirapine comporte des risques de toxi-dermie et d'hépatotoxicité, qui surviennent durant les premières semaines du traitement. Le risque de toxi-dermie est 5 à 7 fois plus fréquent chez les femmes que chez les hommes, de même que le risque d'hépatotoxicité, qui est 10 fois plus élevé chez les femmes ayant plus de 250 CD4/mm³. Des cas mortels de toxi-dermie et d'hépatite, liées à l'initiation d'un traitement (hors monodose) par névirapine pendant la grossesse, ont été rapportés et la font donc déconseiller. Si ce traitement est en cours et bien toléré au début de la grossesse, il peut être poursuivi sous couvert d'une surveillance attentive.

- *Inhibiteurs de protéase (IP)*. La grossesse est un facteur de risque habituel d'intolérance au glucose ou de diabète, lequel est favorisé par un traitement comportant des IP, bien que les résultats des études de cohortes américaines ne soient pas concordants [14].

- *Prématurité et multithérapie*. Le risque de prématurité associé à la prise de multithérapie pendant la grossesse, initialement décrit par des équipes européennes, n'est pas retrouvé dans d'autres cohortes, notamment dans l'EPF [15]. Il est probable que les premières données sur ce possible lien étaient liées à des biais d'interprétation, les femmes les plus avancées dans la maladie étant initialement plus souvent traitées par multithérapie.

Toxicité pour l'enfant

- **Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques (INTI).** Toutes ces molécules traversent le placenta. Malgré des tests de tératogénicité positifs chez l'animal pour l'abacavir, la stavudine, le ténofovir et la zidovudine, aucune augmentation du taux de malformations n'a été signalée chez les nouveau-nés exposés.

L'anémie est fréquente, ainsi que la neutropénie, après exposition à des traitements comportant la zidovudine, mais en règle réversible à l'arrêt de la prophylaxie. Toutefois, une inhibition modérée mais durable de l'hématopoïèse (polynucléaires, lymphocytes, plaquettes) pendant plusieurs années est retrouvée dans différentes cohortes [16]. La physiopathologie en est inconnue. L'atteinte multilignée évoque une atteinte de la cellule souche hématopoïétique. L'évolution à très long terme reste à évaluer.

L'interaction de certains INTI avec l'ADN mitochondrial est bien étudiée, de même que ses conséquences cliniques [17]. Une hyperlactatémie significative est fréquente, le plus souvent asymptomatique, habituellement réversible à l'arrêt du traitement. Elle est isolée ou associée à une élévation des LDH, CPK, transaminases et/ou lipase. Dans la cohorte française, 0,3 à 1 p. 100 des enfants exposés à la zidovudine ou à l'association zidovudine + lamivudine présente une symptomatologie clinique, biologique, radiologique compatible avec un dysfonctionnement mitochondrial persistant [18-20]. L'essentiel de la symptomatologie est neurologique (hypertonie, retard cognitif, convulsions, troubles du comportement). L'évolution à long terme de ces symptômes est inconnue. Le risque semble plus important après une exposition à l'association zidovudine + lamivudine qu'avec la zidovudine seule.

Il n'est pas toujours aisé d'établir un lien entre une symptomatologie neurologique inexplicquée et l'exposition in utero à la zidovudine. Une évaluation en milieu spécialisé est nécessaire. L'impact des autres analogues nucléosidiques, seuls ou en association, reste à étudier.

Une autre préoccupation quant à l'utilisation des analogues nucléosidiques concerne leur possible génotoxicité puisque tous ont – à des degrés divers – des interactions avec l'ADN humain [21, 22]. Leurs conséquences éventuelles sont inconnues à ce jour.

Ainsi, plusieurs anomalies biologiques témoignant de cette génotoxicité sont-elles retrouvées chez des enfants asymptomatiques. Leur signification clinique est encore inconnue. Le risque de cancer a été étudié récemment à large échelle dans la cohorte EPF. Il n'est pas différent de celui attendu dans une population du même âge avec un recul d'environ 5 ans, que l'enfant ait été exposé à la zidovudine seule ou en association avec la lamivudine. Un risque accru lié à l'exposition à d'autres analogues nucléosidiques demande à être confirmé, le nombre de femmes et d'enfants concernés et le recul sont limités.

De façon générale, il est important de rappeler que les molécules de cette classe ont, chez l'adulte et l'enfant traités au long cours, des profils de toxicité assez différents malgré leur parenté structurelle. Il est donc possible que leur impact sur le fœtus soit aussi différent. Ainsi, la proportion croissante de patientes traitées par ténofovir ou par l'association fixe ténofovir-emtricitabine nécessite une vigilance particulière. Un risque potentiel de toxicité rénale et de troubles de l'ossification justifie une évaluation spécifique dont les modalités sont à préciser.

- **Inhibiteurs non nucléosidiques (INNTI).** L'efavirenz est contre-indiqué dès la conception en raison du risque malformatif pour le système nerveux central. Chez l'enfant, plusieurs observations de malformations, en particulier du tube neural, ont été rapportées pendant le 1^{er} trimestre de grossesse, sans que l'on puisse affirmer un lien de causalité.

Les données sur la névirapine concernent surtout la monodose [23, 24], qui passe bien la barrière placentaire. Les effets sur le fœtus en cas de traitement au long cours durant la grossesse n'ont pas été étudiés.

- **Inhibiteurs de protéase (IP).** Le passage transplacentaire est généralement faible mais diffère selon les molécules. Les données de cancérogenèse animale sont positives

pour toutes les molécules pour lesquelles ce paramètre a été testé. Au vu des données disponibles, la tératogénicité animale est considérée comme inexistante ou non significative. Aucune anomalie morphologique n'a été repérée jusqu'à présent dans les différentes cohortes.

Les données de tolérance concernant les IP récemment disponibles (atazanavir, tipranavir, darunavir) sont insuffisantes. Du fait du passage transplacentaire de la bilirubine libre, les conséquences d'une hyperbilirubinémie liée à l'atazanavir chez la mère doivent faire l'objet d'une vigilance accrue chez le nouveau-né exposé.

- *Inhibiteurs de fusion.* L'enfuvirtide ne passe pas le placenta et ne devrait donc pas avoir d'effet indésirable sur le fœtus [25]. L'expérience clinique est limitée.
- *Nouvelles familles d'antirétroviraux.* Pour les inhibiteurs de CCR-5 (maraviroc) et inhibiteurs de l'intégrase (raltégravir), il n'a pas été rapporté d'étude chez la femme enceinte. L'absence de données impose actuellement la prudence et ces médicaments ne sont pas recommandés pendant la grossesse.

Pharmacologie des antirétroviraux chez la femme enceinte

La grossesse influence la pharmacologie de la classe des IP. Une diminution significative des concentrations plasmatiques a été mise en évidence au 3^e trimestre pour les molécules étudiées : indinavir, nelfinavir et lopinavir/r (voir Chapitre 11). Elle n'implique pas une augmentation systématique des posologies dans cette population.

Résistance aux antirétroviraux

De nombreuses données issues des pays en développement montrent qu'une prévention par névirapine en monodose à l'accouchement entraîne fréquemment la sélection de virus résistants, ce qui peut compromettre l'avenir thérapeutique de la mère et celui de l'enfant s'il est infecté. L'utilisation d'une bithérapie par zidovudine et lamivudine entraîne un risque de résistance à la lamivudine en cas de non-contrôle de la charge virale. La monothérapie par zidovudine, utilisée brièvement pour la prophylaxie de la TME, entraîne plus exceptionnellement des résistances. Les stratégies de mono- et bithérapie ne sont plus recommandées, sauf situation exceptionnelle. La meilleure prévention du phénomène de résistance est d'assurer une réduction maximale de la charge virale par une multithérapie puissante chez la mère.

Co-infection par les virus des hépatites

VHC

En cas de co-infection par le VIH, le taux de transmission mère-enfant du VHC est d'environ 14 p. 100, alors qu'il est de 4 p. 100 en cas de mono-infection. Il est possible que le traitement du VIH diminue la transmission du VHC, mais cela reste à démontrer. Ainsi l'enfant né d'une mère co-infectée a-t-il aujourd'hui plus de risque d'être contaminé par le VHC que par le VIH. Une virémie VHC élevée est un facteur de risque de transmission du VHC. Aucune mesure prophylactique n'a démontré formellement son utilité pour prévenir cette transmission, y compris la réalisation d'une césarienne programmée.

VHB

Le risque de TME est très élevé ; il est fonction de la virémie VHB. La prévention par la sérovaccination de l'enfant à la naissance est efficace dans plus de 95 p. 100 des cas : Ig anti-VHB IV (30 UI/kg, à doubler en cas de présence d'Ag HBe) à J0 et vaccination à J0, M1 et M6. La lamivudine a été utilisée en prophylaxie de la TME du VHB chez des patientes mono-infectées ayant une virémie très élevée, mais son efficacité n'a pas été démontrée.

Recommandations 2008 pour la prévention de la TME

Traitement antirétroviral

Le traitement relève d'une décision collaborative, multidisciplinaire, qui ne doit jamais être prise dans l'urgence, sauf en cas de diagnostic très tardif.

Toute femme nécessitant un traitement pour sa propre santé doit bénéficier d'une multithérapie optimale, en choisissant autant que possible les médicaments sans toxicité avérée pour elle et pour l'enfant. Lorsqu'un traitement potentiellement toxique ou tératogène est nécessaire, il faut en informer la patiente et renforcer la surveillance.

Lorsque le traitement est prescrit spécifiquement pour prévenir la TME, il se doit d'obtenir une charge virale plasmatique indétectable, inférieure à 50 copies/ml au dernier trimestre.

La patiente doit être impliquée dans les décisions et recevoir une information claire et individualisée sur la nécessité du traitement, son efficacité préventive, mais aussi sur les incertitudes concernant sa toxicité potentielle. Elle doit être informée des modalités du suivi, du traitement de l'enfant et des raisons de la contre-indication de l'allaitement au sein.

Pour le succès de la prise en charge, l'importance de l'observance en cours de grossesse doit être abordée systématiquement, y compris si la femme est déjà traitée. Il faut prendre en compte ses difficultés éventuelles, sociales et administratives, psychologiques ou psychiatriques, sa compréhension et son adhésion à la stratégie thérapeutique.

Par ailleurs, il faut encourager les femmes qui n'ont pas révélé leur infection par le VIH à leur compagnon de le faire, et les accompagner dans cette démarche. Outre le risque de transmission virale dans le couple, le secret pose des problèmes parfois sérieux pour la prise en charge de l'enfant et son équilibre psychique. Il faut rappeler que la loi du 4 mars 2002 renforce la notion d'autorité parentale partagée, donc le droit du père autant que celui de la mère de connaître et de consentir aux traitements et aux soins apportés à l'enfant dès lors qu'il a été reconnu.

Quelles molécules choisir ? (Tableau 8-1)

On choisira habituellement une multithérapie comportant deux INTI et un IP.

Les deux INTI sont classiquement la zidovudine et la lamivudine sauf cas particuliers (*voir plus loin*, « Résistance du virus maternel aux antirétroviraux »). Les données concernant le ténofovir pendant la grossesse sont insuffisantes pour l'instant, et l'on ne peut recommander à l'heure actuelle l'utilisation de cette molécule si d'autres choix sont possibles. L'initiation de l'abacavir n'est pas recommandée en première intention en raison du risque de syndrome d'hypersensibilité, même s'il ne semble pas accru au cours de la grossesse ; elle doit être précédée de la recherche de l'allèle HLA-B57. L'association de trois INTI n'est pas recommandée en raison du risque additif de toxicité mitochondriale chez le fœtus. Enfin, il n'est pas nécessaire de rajouter de la zidovudine au traitement antirétroviral (hormis la perfusion à l'accouchement), si celui-ci est efficace au plan virologique et bien toléré.

Le choix de l'IP repose habituellement sur des molécules pour lesquelles on dispose de données cliniques : lopinavir/r, saquinavir/r, indinavir/r. Le nelfinavir, n'est plus disponible en 2008. En cas de remise sur le marché, son intérêt résiderait dans les rares cas d'intolérance sévère au ritonavir. On ne dispose pas de données suffisantes sur les IP plus récentes : atazanavir/r, fosamprénavir/r, tipranavir/r et darunavir/r.

L'initiation d'une multithérapie incluant un INNTI n'est pas recommandée si d'autres choix sont possibles. L'utilisation, dans ces conditions, de la névirapine comporte un risque sérieux de toxicité hépatique et/ou cutanée au cours de la grossesse. L'efavirenz est contre-indiqué au 1^{er} trimestre de grossesse pour son risque malformatif. Son utilisation à partir du 2^e trimestre n'a pas été étudiée.

Quand débiter le traitement ?

Les données de l'EPF montrent que le taux de TME est plus élevé lorsque la durée de traitement est inférieure à 12 semaines ou lorsque la charge virale maternelle reste élevée

Tableau 8-I Recommandations pour l'utilisation des antirétroviraux chez la femme enceinte en 2008

ARV	Risques pendant la grossesse	Rationnel	Grade
Recommandations			
INTI			
Zidovudine	Toxicité mitochondriale (IIa) Anémie (Ia)	Fort recul depuis 1994 (IIa) Monothérapie TME 8 p. 100 (Ia) Monothérapie + césarienne TME 1 p. 100 (Ia) Utilisation dans multithérapie	A
Lamivudine	Toxicité mitochondriale (IIa)	Fort recul depuis 1997 (IIa) Bithérapie TME 1 p. 100 (IIa) Utilisation dans multithérapie	A
IP/r			
Lopinavir/r	Sous-dosage possible (3 ^e trimestre) (IIb)	Puissance virologique IP le plus utilisé actuellement chez la femme enceinte dans les cohortes (IIb)	B
Saquinavir/r		Bonne tolérance (IIa)	B
Alternatives			
INTI			
Didanosine	Acidose lactique (stavudine- didanosine)	Phase II et cohortes (IIa)	B
Abacavir	Hypersensibilité de 5 p. 100 à l'initiation Recherche allèle HLA-B57*01	Peut remplacer la zidovudine si contre- indication	B
Stavudine	Acidose lactique (stavudine + didanosine ou + lamivudine)	Recul dans les cohortes pour l'association stavudine + lamivudine (IIb)	B
IP/r			
Indinavir/r	Sous-dosages possibles (3 ^e trimestre) (IIb)	Molécule relativement ancienne Quelques données de cohortes (IIb)	B
Fosamprénavir/r	Expérience avec amprénavir		C
INNTI			
Névirapine	Toxidermie/cytolyse hépatique à l'initiation (IIa) Pas de bénéfice surajouté à une multithérapie (Ia) Risque de résistance (Ia)	Utilisation large au plan mondial Efficacité monothérapie monodose (Ia) Zidovudine + névirapine monodose : TME 2 p. 100 (Ia) Prophylaxie TME de « rattrapage » Poursuite d'un traitement antérieur à la grossesse OK	A
Inhibiteur de fusion			
Enfuvirtide	Peu de données Voie injectable Contexte de virus multirésistant	Traitement de virus multirésistant Peu de toxicité Pas de passage placentaire	C

suite du tableau page suivante ►

Tableau 8-I (suite)

Données insuffisantes (III)			
INTI			
Ténofovir	Tubulopathie Déméralisation osseuse chez l'enfant et dans modèle animal	Bonne tolérance à court terme chez l'adulte	C
Trizivir	Toxicité mitochondriale possiblement > mono- ou bi-INTI	Observance	C
Emtricitabine	Peu de données	Proche de la lamuvudine	C
IP/r			
Atazanavir/r	Hyperbilirubinémie chez le fœtus et le nouveau-né		C
Darunavir/r	Pas de données		C
Tipranavir/r	Pas de données		C
Anti-CCR-5			
Maraviroc	Pas de données		C
Anti-intégrase			
Raltégravir	Pas de données		
Toxicité			
INTI			
Association didanosine + stavudine	Acidose lactique pendant grossesse (IIb) Il existe d'autres options moins risquées	Quelques études de phases I/II suggèrent une efficacité comparable à zidovudine + lamivudine (Ib)	A
INNTI			
Efavirenz	Tératogénicité animale Anomalies du tube neural humain (IIb) (Seul antirétroviral contre-indiqué au 1 ^{er} trimestre)	Possible utilisation après le 2 ^e trimestre (après l'organogenèse, 12 SA), mais pas de recul (III)	A

au 3^e trimestre. Ce risque est particulièrement élevé en cas d'accouchement prématuré avant 7 mois, si la charge virale maternelle n'est pas contrôlée. Le groupe d'experts confirme la recommandation de 2006 de commencer le traitement :

- au cours du 2^e trimestre (dès 26 SA) en l'absence de risque d'accouchement prématuré ou de charge virale élevée ;
- dès le début du 2^e trimestre (avant 20 SA) en présence d'un facteur de risque d'accouchement prématuré, notamment antécédent de prématurité, grossesse gémellaire, tabagisme ou toxicomanie, conisation du col ;
- de même, au début du 2^e trimestre si la charge virale maternelle est élevée (de l'ordre de 100 000 copies/ml ou plus), pour avoir le temps d'évaluer son efficacité et la tolérance et de l'adapter éventuellement pour atteindre l'objectif d'une charge virale indétectable avant l'accouchement.

Principales situations

La femme est déjà sous traitement antirétroviral

Le traitement est nécessaire pour la santé de la femme.

- Le traitement est efficace virologiquement (charge virale plasmatique < 50 copies/ml) et bien toléré : il n'y a pas lieu d'interrompre, même transitoirement, le traitement. Le traitement sera modifié autant que possible s'il comporte des molécules déconseillées pendant la grossesse : l'efavirenz sera remplacé par un IP/r. Le ténofovir sera remplacé par un autre INTI, sauf nécessité (résistance, risque de rebond VHB...). En cas de trithérapie d'INTI, le troisième agent pourrait être remplacé par un IP/r.

- La charge virale plasmatique est détectable (> 50 copies/ml) : il est nécessaire de réévaluer le traitement avec vérification de l'observance, dosages médicamenteux, test de génotypage de résistance comme en dehors de la grossesse (*voir* Chapitre 15). Les experts recommandent que les femmes en situation d'échec thérapeutique soient prises en charge par des équipes spécialisées incluant un virologue. Dans une telle situation, des combinaisons antirétrovirales adaptées au génotype de résistance et incluant des molécules habituellement non utilisées pendant la grossesse sont envisageables (*voir* Chapitre 13)

La femme ne reçoit pas de traitement antirétroviral

Il s'agit d'une femme découvrant sa séropositivité VIH à l'occasion de la grossesse, d'une femme séropositive connue mais non suivie, ou d'une femme suivie mais sans traitement.

- Si la femme a besoin de traitement pour elle-même (symptômes cliniques ou CD4 < 350/mm³) : le traitement antirétroviral est débuté dès que possible et basé sur une trithérapie de deux INTI et un IP/r (*voir* plus haut). Si l'indication thérapeutique n'est pas urgente, on attendra par précaution 12 SA pour le débiter. Si la patiente est en interruption thérapeutique, une attention particulière doit être apportée aux raisons de celle-ci, notamment aux problèmes d'observance. Il faudra reconstituer l'histoire thérapeutique antérieure afin de choisir le traitement le plus adapté.

- Si la femme n'a pas besoin de traitement pour elle-même, le traitement préventif de TME sera débuté le plus souvent à la fin du 2^e trimestre à 26 SA (*voir* plus haut, « Quand débiter le traitement ? ») L'objectif est d'obtenir une charge virale indétectable dans le 3^e trimestre et avant l'accouchement, quel que soit le traitement.

Il s'agit habituellement d'une trithérapie de deux INTI et un IP/r (*voir* plus haut). Dans le cas particulier d'une femme ayant une charge virale initiale très faible, susceptible de permettre d'atteindre une charge virale indétectable sans multithérapie, il n'y a pas de consensus entre les experts. Certains envisagent toujours de limiter l'exposition médicamenteuse en proposant une bithérapie zidovudine + lamivudine ou une monothérapie de zidovudine associée à une césarienne programmée. De telles stratégies, longtemps appliquées, ne peuvent s'envisager aujourd'hui que dans des cas exceptionnels, après discussion multidisciplinaire, en ayant vérifié qu'il s'agit d'un sous-type VIH-1 bien quantifié par la technique utilisée, et en l'absence de tout déficit immunitaire ou facteur de risque obstétrical [26]. Les données de TME suggèrent fortement que l'obtention d'une charge virale plasmatique indétectable, à condition qu'il y ait un traitement antirétroviral, est plus déterminante pour la TME que le nombre de molécules utilisées pour atteindre cet objectif [10]. Si la charge virale sous traitement reste détectable, il faut alors renforcer le traitement. En 2007, selon les données de l'EPF (<http://u569.kb.inserm.fr/epfbiblio/>), seules 1 p. 100 des femmes enceintes ne recevaient qu'une monothérapie par zidovudine, et 1 p. 100 une bithérapie nucléosidique. Un argument contre le choix d'une prophylaxie sans IP/r est le risque de sélection de virus résistants. Si les données virologiques sont rassurantes sur le risque d'apparition de mutants résistants à la zidovudine dans le cadre d'une prophylaxie de la TME, des résistances à la lamivudine sont décrites après prophylaxie par bithérapie lorsque la charge virale est mal contrôlée [27, 28].

Un essai thérapeutique randomisé (ANRS 135 Primeva) est en cours en 2008 pour évaluer la pertinence d'une monothérapie de lopinavir/r pendant la grossesse (en maintenant la zidovudine à l'accouchement et chez le nouveau-né).

Prise en charge tardive

Elle concerne le plus souvent des femmes ne se sachant pas infectées, ou non suivies et non traitées, mais il peut s'agir aussi de femmes traitées, mal suivies et non observantes en situation d'échec thérapeutique. C'est une situation à haut risque, nécessitant la mise en route rapide d'une prophylaxie, mais le degré d'urgence varie selon le moment de la prise en charge.

On peut distinguer trois situations.

- *Prise en charge au 3^e trimestre.* Le traitement sera mis en route sans retard après test de confirmation et information de la femme. Lorsqu'il y a un contexte de grande précarité sociale et/ou psychologique, on doit assurer un suivi rapproché, au besoin par l'hospitalisation ou le suivi à domicile (tel que l'hospitalisation à domicile pour grossesse à risque). Chez les femmes en situation d'échec virologique d'un traitement préalable à la grossesse et de prise en charge retardée, des associations antirétrovirales inhabituelles peuvent être envisagées sous surveillance par des équipes spécialisées et multidisciplinaires.

- *Prise en charge à l'approche du terme.* L'indication thérapeutique peut être posée après information de la patiente sur les résultats de deux tests de dépistage VIH et sans attendre le Western-blot et les résultats immunovirologiques.

Dans tous les cas, la charge virale doit être réduite rapidement. Une trithérapie associant deux INTI (zidovudine et lamivudine) et un IP/r (lopinavir/r) est recommandée. Il est recommandé de ne pas utiliser la névirapine. On dispose de très peu de données cliniques pour justifier l'association à l'enfuvirtide par l'intensité et la rapidité de l'effet virologique attendu.

Une césarienne programmée est conseillée à 38 SA, ou dès que possible lorsque la grossesse est plus avancée, car le délai ne permet pas en général d'obtenir un contrôle virologique satisfaisant.

Le traitement prophylactique du nouveau-né doit être renforcé (*voir plus loin*).

- *Prise en charge pendant le travail.* La situation peut se produire à terme ou lors d'un accouchement prématuré. Le dépistage peut être réalisé par un test VIH rapide, y compris en salle d'accouchement.

La perfusion de zidovudine doit être associée à l'administration de névirapine en monodose chez la mère. Cette option de prévention de la transmission mère-enfant, validée dans des pays en développement, est réservée en France aux situations où la prévention n'a pu être réalisée [23]. Elle expose à un risque élevé d'émergence de virus résistants aux INNTI en cas d'arrêt de traitement immédiat dans le post-partum. Pour diminuer ce risque chez la mère, il est important de prescrire chez la femme une multi-thérapie pendant 2 semaines en post-partum, même en l'absence d'indication thérapeutique au long cours.

Chez l'enfant, un traitement post-exposition intensifié est recommandé (*voir plus loin* « Prise en charge du nouveau-né d'une mère infectée par le VIH »).

Cas de l'infection par le VIH-2

La charge virale est spontanément basse, mais d'interprétation plus délicate que pour le VIH-1 [29]. Les cas de transmission mère-enfant sont rares. Dans la cohorte EPF, le taux de TME, même en l'absence de prophylaxie, est faible (< 1 p. 100) [30]. Dans des études de cohorte en Afrique, le taux peut atteindre 3,5 p. 100.

Cela justifie la recommandation d'un traitement antirétroviral prophylactique. L'autre argument pour la prévention découle des données pour le VIH-1 démontrant, d'une part qu'il n'existe pas de seuil de charge virale maternelle au-dessous duquel le risque de TME devient nul, et d'autre part que pour une même charge virale faible, le taux de transmission était plus bas en présence d'une prophylaxie par zidovudine [26].

Il n'y a pas de consensus sur le traitement de prévention de la transmission mère-enfant du VIH-2, lorsque la mère ne présente pas d'indication thérapeutique pour elle-même. Néanmoins, compte tenu du risque de transmission résiduel, les experts recommandent de mettre en place une prophylaxie par la zidovudine en monothérapie sans césarienne programmée systématique, associée à une perfusion de zidovudine pendant le travail et à un traitement de l'enfant par zidovudine pendant 4 semaines.

En cas d'indication maternelle, de charge virale VIH-2 détectable avant l'accouchement ou de séroconversion pendant la grossesse, une trithérapie associant deux INTI (zidovudine et lamivudine) et un IP/r (lopinavir/r) est recommandée. Il faut souligner que le VIH-2 est naturellement résistant aux INNTI et présente une sensibilité moindre que le VIH-1 à certains IP/r (voir Chapitre 12).

Dans tous les cas, l'allaitement au sein est contre-indiqué.

Situations particulières

En cas de *primo-infection documentée* au cours de la grossesse, le risque de transmission, corrélé au niveau de la charge virale plasmatique maternelle, est théoriquement très élevé et justifie la mise en place rapide d'une multithérapie puissante.

Un traitement préventif de TME autre que ceux recommandés pour les situations précédentes doit être envisagé dans des *situations exceptionnelles* telles que des antécédents de cytopathie mitochondriale ou d'autres toxicités sévères des INTI, ou, en présence de multiples mutations de résistance aux INTI, voire aux IP. L'avis d'un expert est indispensable pour discuter et décider du traitement optimal et du recours éventuel à des molécules de classes autres que les INTI et les IP, qui peut exceptionnellement être envisagé dans ces situations.

Co-infection VHC ou VHB

Le traitement antiviral de l'infection à VHC est contre-indiqué en cours de grossesse en raison de la toxicité de la ribavirine pour l'enfant.

Pour le VHB, les indications sont discutées au cas par cas avec l'hépatologue. Si la patiente reçoit déjà un traitement avant la grossesse, la lamivudine (ou l'emtricitabine) sera poursuivie. En cas de traitement comportant du ténofovir ou de l'adéfovir, on discutera au cas par cas de suspendre leur utilisation pendant la grossesse, en raison des incertitudes sur leur risque fœtal, à mettre en balance avec le risque de rebond de la virémie VHB ou de résistance à la lamivudine ; la surveillance mère et enfant sera alors renforcée au plan rénal (tubulopathie) et osseux. Si la femme n'est pas traitée et qu'il n'existe pas d'indication à traiter le VHB, il faut discuter le bénéfice et le risque d'introduire la lamivudine ou l'emtricitabine dans le traitement antirétroviral, en raison du risque de réactivation du VHB chez la mère à l'arrêt du traitement et/ou du risque de résistance du VHB. La prévention de la transmission du VHB repose sur la sérovaccination à la naissance (voir plus haut)

Prophylaxie pendant l'accouchement

La perfusion de zidovudine est toujours recommandée, sauf dans le cas exceptionnel d'un antécédent d'intolérance grave. Les données de l'EPF confirment l'effet préventif de cette perfusion lorsque la charge virale à l'accouchement est élevée (> 10 000 copies/ml) [10]. La posologie est une dose de charge de 2 mg/kg en 1 heure, puis une dose d'entretien de 1 mg/kg/h jusqu'au clampage du cordon pendant toute la durée du travail ou de la césarienne, selon les modalités de l'essai princeps ACTG 076/ANRS 024. Le débit peut être accéléré en cas d'urgence. Il n'a pas été possible de démontrer l'impact de la zidovudine pendant l'accouchement lorsque la charge virale est contrôlée.

L'indication de la névirapine intrapartum est limitée aux femmes n'ayant pas eu de traitement jusqu'à l'accouchement.

Choix du mode d'accouchement

Au vu des données existantes, la césarienne programmée n'est pas conseillée lorsque la charge virale est indétectable à 36 semaines d'aménorrhée sous multithérapie, car elle n'apporte aucun bénéfice démontré en termes de prévention de la TME dans ce cas. Elle sera bien sûr réalisée en cas d'indication obstétricale.

La césarienne programmée à 38 SA reste recommandée lorsque la charge virale maternelle n'est pas contrôlée. À défaut de disposer d'un seuil validé, les experts maintiennent la recommandation d'une césarienne si l'ARN VIH-1 plasmatique est supérieur à 400 copies/ml à 36 SA. La césarienne programmée est également conseillée en cas de prise en charge tardive au 8^e-9^e mois.

Aucun bénéfice de la césarienne n'a été démontré une fois que le travail a débuté ou après la rupture des membranes. Lorsqu'une femme dont la charge virale est mal contrôlée consulte en début de travail ou après une rupture prématurée des membranes, la décision d'une césarienne en urgence semble justifiée si l'accouchement ne paraît pas proche.

En cas de réticence à la césarienne programmée, il faut essayer de convaincre la mère en faisant intervenir divers intervenants appropriés (psychologue, assistant social, pédiatre, médiatrice ou médiateur, etc.) et prévoir d'intensifier son traitement et le traitement prophylactique du bébé en cas de refus plutôt que de risquer une perte de suivi.

Suivi de la femme pendant la grossesse et le post-partum

La prise en charge doit impliquer toute l'équipe soignante pour réaliser non seulement le suivi clinique, immunovirologique et obstétrical, mais aussi le soutien à l'observance et le suivi psychologique et social, souvent nécessaire du fait de situations difficiles, voire précaires, notamment chez certaines femmes africaines. Il s'agit d'une grossesse à risque, nécessitant, outre le suivi obstétrical mensuel, un suivi rapproché – mensuel – au plan VIH. Les experts recommandent une consultation pédiatrique anténatale systématique en cours de grossesse pour expliquer à la mère (au couple) le suivi de l'enfant et envisager les questions sur la confidentialité.

Suivi obstétrical

Les points à souligner sont :

- l'importance de la détection et de la prévention de facteurs de risque d'accouchement prématuré. En cas de risque élevé (notamment grossesse gémellaire, antécédent d'accouchement prématuré ou de fausse couche tardive, conisation du col, toxicomanie) ou de menace d'accouchement prématuré, la prévention par les antirétroviraux doit être débutée le plus précocement possible, voire être renforcée, pour une efficacité optimale ;
- la détection et le traitement des IST associées et des vaginoses bactériennes participent à la prévention de l'accouchement prématuré et à celle de la TME du VIH ;
- en cas de co-infection VHC et/ou VHB, il faut apporter à la patiente une information sur le risque de transmission des virus des hépatites ;
- les échographies fœtales sont trimestrielles, comme pour toute grossesse (12, 22 et 32 SA). L'échographie de structure au 2^e trimestre est particulièrement importante en cas d'exposition à l'efavirenz. Elle doit alors être réalisée par un échographiste expert dans la détection des malformations fœtales ;
- les indications éventuelles d'une amniocentèse doivent être soigneusement pesées au vu du risque potentiel, et discutées avec la femme ou le couple. Des données récentes de l'EPF et d'autres équipes européennes suggèrent que le risque de TME lors d'une amniocentèse n'est pas élevé [31]. En pratique, le dépistage de la trisomie 21 doit être discuté comme chez toute femme enceinte, en privilégiant les modalités non invasives (mesure de la clarté nucale à 12 semaines d'aménorrhée, marqueurs sériques maternels). Si un geste est indiqué, sa réalisation doit être précédée d'une prophylaxie antirétrovirale.

Elle sera débutée au minimum 15 jours avant le geste, ce qui revient en pratique à débiter plus tôt que prévu le traitement préventif de TME qui sera poursuivi jusqu'à l'accouchement. La même prophylaxie est conseillée en cas d'indication d'un cerclage du col utérin ;

- la version par manœuvres externes, l'amnioscopie, ainsi que le pH ou la pose d'électrodes au scalp sont contre-indiqués ;

- en cas de rupture prématurée des membranes, la prise en charge dépend d'abord de l'âge gestationnel. À terme, l'extraction est conseillée, par césarienne ou éventuellement déclenchement, si les conditions obstétricales et virologiques sont favorables. Au-delà de 32 semaines d'aménorrhée, les experts recommandent une attitude active (BIIb). La corticothérapie maturative avant 34 SA est réalisée si la charge virale maternelle est contrôlée, permettant de différer l'extraction de 24-48 heures. À un terme plus précoce, la décision d'extraction ou d'expectative est difficile. Elle doit tenir compte du contrôle virologique et du degré de prématurité. En cas d'expectative, la corticothérapie de maturation et l'antibiothérapie sont systématiques, et l'extraction s'impose au moindre signe de chorio-amnionite ; il faut s'assurer que le traitement antirétroviral est optimal ;

- le suivi gynécologique doit être poursuivi, y compris pendant la grossesse, notamment le frottis cervical (voir Chapitre 6).

Suivi de l'infection par le VIH pendant la grossesse

Suivi biologique général (Tableau 8-II)

Il doit être plus fréquent qu'en dehors de la grossesse. En l'absence d'anomalie ou d'antécédent particulier, il doit inclure :

- une évaluation de l'efficacité du traitement (mesure du taux de CD4 et de l'ARN VIH plasmatique), mensuelle chez une femme qui débute le traitement pendant la grossesse ; chez une femme déjà traitée au long cours de façon efficace, la surveillance est trimestrielle, puis mensuelle à partir du 6^e mois de grossesse ;

Tableau 8-II Suivi biologique régulier d'une femme enceinte infectée par le VIH-1. À moduler selon les antécédents, co-infections, événements cliniques médicaux et obstétricaux, ou en cas de traitement par des molécules de deuxième intention (voir Tableau 8-I). Le suivi obstétrical et médical doit être mensuel pendant le 3^e trimestre et comporter l'évaluation de l'observance

	1^{er} trimestre	2^e trimestre	3^e trimestre
Traitement efficace, bien toléré	CD4/ARN VIH ⁽¹⁾ Bilan suivi + tolérance ⁽²⁾ Glycémie à jeun	CD4/ARN VIH ⁽¹⁾ Bilan suivi + tolérance ⁽²⁾ Glycémie post-charge ⁽³⁾ à 24 SA	Mensuel : CD4/ARN VIH ⁽¹⁾ Bilan suivi + tolérance ⁽²⁾
Traitement débuté ou modifié en cours de grossesse	Bilan préthérapeutique comportant - bilan suivi + tolérance ⁽²⁾ - glycémie à jeun - génotype de résistance VIH avant début de traitement	Mensuel : - CD4/ARN VIH ⁽¹⁾ - bilan suivi + tolérance ⁽²⁾ Glycémie post-charge ⁽³⁾ à 24 SA	Mensuel : - CD4/ARN VIH ⁽¹⁾ - bilan suivi + tolérance ⁽²⁾ Dosage IP ⁽⁴⁾

(1) En cas d'échec virologique, évaluation clinique, dosages d'IP, test génotypique de résistance.

(2) NFS, plaquettes, transaminases, ALAT, lipase, créatininémie.

(3) Glycémie post-charge (dépistage du diabète gestationnel selon les recommandations usuelles pour la femme enceinte) : O'Sullivan (glycémie après charge de 50 g de glucose) ou test OMS à 75 g.

(4) Le dosage d'IP peut être proposé 2 semaines après la mise en route du traitement (absence de consensus à ce sujet, ainsi que sur l'éventuelle augmentation de posologie en cas de sous-dosage).

En cas d'élévation des transaminases ou de symptômes cliniques tels que des vomissements au-delà du 1^{er} trimestre, une fatigue intense ou une dyspnée, évaluation clinique et biologique comportant : ASAT/ALAT, bilirubinémie, γ -GT, phosphatases alcalines, LDH, CPK, créatininémie, ionogramme sanguin avec bicarbonates (trou anionique), lactates, voire gaz du sang artériels pour rechercher une acidose lactique.

- la mesure de charge virale au 8^e mois permet de décider du mode d'accouchement ;
- une évaluation simple de la tolérance biologique aux antirétroviraux tous les deux mois, puis tous les mois à partir du 6^e mois de grossesse.

Les examens systématiques sont le suivi hématologique (NFS) et les transaminases. L'élévation des transaminases peut être le premier signe d'une acidose lactique aux INTI, d'un accident immuno-allergique à la névirapine, d'une toxicité de l'IP/r ou d'une autre cause, médicamenteuse, virale ou obstétricale (pré-éclampsie, cholestase ou stéatose hépatique aiguë gravidique, etc.). Un avis spécialisé est justifié en cas de perturbation biologique.

La recherche de signes biologiques de cytopathie mitochondriale est nécessaire au moindre doute : bicarbonates, lipase, lactates.

Les triglycérides, augmentés au cours de la grossesse, sont d'interprétation difficile, mais un taux très élevé est associé à une augmentation du risque de pancréatite. La mesure de la cholestérolémie est inutile car son résultat est ininterprétable chez la femme enceinte.

Le dépistage du diabète est fait au 6^e mois comme cela est recommandé chez toute femme enceinte, et chaque trimestre en cas de traitement incluant un IP/r. En cas de trouble glycémique ne se normalisant pas sous régime, un avis spécialisé est nécessaire.

Tests génotypiques de résistance

Les recommandations sont identiques à celles préconisées hors du contexte de la grossesse (voir Chapitre 13). Un test génotypique de résistance est indiqué :

- systématiquement avant mise sous traitement, en l'absence de test antérieur ; en cas de détection d'une souche présentant une résistance à la zidovudine ou la lamivudine, le traitement de la mère devra être adapté, ainsi que celui du nouveau-né (voir plus loin, « Conduite à tenir chez un nouveau-né ») ;
- en cas d'échec virologique avec répllication virale supérieure à 500 copies/ml sous traitement.

Il faut noter que, chez des femmes antérieurement traitées, l'absence de mutations de résistance à distance d'un arrêt thérapeutique ne peut préjuger des molécules antérieurement reçues, particulièrement pour la névirapine.

Il est recommandé d'orienter les femmes ayant un virus multirésistant vers une équipe multidisciplinaire spécialisée pour le VIH (obstétrique, infectiologie, virologie, pédiatrie).

Dosages plasmatiques d'antirétroviraux

Les indications sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse : charge virale détectable, doute sur l'observance, interaction médicamenteuse (voir Chapitre 11). Certains experts préconisent un dosage deux semaines environ après la mise en route d'un traitement, sans toutefois qu'il y ait consensus. Plusieurs travaux récents montrent une diminution des concentrations plasmatiques des IP au 3^e trimestre de grossesse [32]. On ne dispose cependant pas d'études évaluant le bénéfice ou les risques d'une adaptation systématique (le plus souvent une augmentation) de la posologie des IP/r chez une femme traitée au long cours avec une charge virale indétectable. L'intérêt d'un dosage systématique au 3^e trimestre dans cette situation reste donc controversé.

Évaluation de l'observance et soutien de la femme

L'importance de l'observance doit être abordée à chaque consultation, tout particulièrement lors du diagnostic de grossesse (si la patiente est déjà traitée) ou du début de traitement (s'il est initié en cours de grossesse) et en fin de grossesse.

Les effets indésirables, en particulier digestifs, doivent être prévenus ou pris en charge en tenant compte des médicaments possibles au cours de la grossesse et de leurs interactions potentielles avec le traitement antirétroviral.

Il est essentiel d'évaluer la situation sociale et administrative d'une part, relationnelle et psychologique d'autre part, et d'apporter, si besoin, le soutien nécessaire afin que la grossesse et le suivi médical se déroulent dans les meilleures conditions possibles.

Si le dialogue avec la patiente ou la connaissance de sa situation laissent craindre des difficultés d'observance, l'attention doit être renforcée, et il faut impliquer, outre le médecin, le travailleur social, infirmier, pharmacien ou psychologue formé au soutien à l'observance, parfois des médiateurs/trices. Il convient de s'assurer de la compréhension du traitement et de ses modalités de prise, ainsi que de leur compatibilité avec les conditions de vie de la patiente. Lorsque les mesures habituelles de soutien à l'observance ne s'avèrent pas suffisantes, des mesures spécifiques peuvent être employées, comme l'hospitalisation à domicile obstétricale, destinée aux grossesses à risque ou éventuellement, dans certaines situations, l'hospitalisation en fin de grossesse.

Suivi de la femme dans le post-partum

Adaptation du traitement antirétroviral

Le suivi de la femme dans le post-partum doit être programmé avant l'accouchement et, en particulier, la poursuite et/ou l'adaptation du traitement antirétroviral, qui doivent apparaître dans le dossier obstétrical.

- *Il n'existait pas d'indication thérapeutique pour la femme elle-même :*

- le traitement antirétroviral peut être arrêté après l'accouchement. Si ce traitement comportait de la névirapine dont la demi-vie est longue, seule celle-ci est interrompue en premier et les autres molécules sont poursuivies 14 jours pour éviter la sélection de mutations de résistance aux INNTI ;
- en cas de co-infection par le VHB, l'attitude thérapeutique aura été décidée avec l'hépatologue. Le traitement antirétroviral, s'il est actif sur le VHB, notamment la lamivudine, sera maintenu en fonction de la situation hépatique de la mère. En cas d'arrêt, un suivi rapproché des transaminases à 1 et 3 mois est recommandé ;
- la femme sera revue pour le suivi de son infection par le VIH avec un bilan dans un délai de 1 à 2 mois après l'accouchement.

- *Il existait une indication thérapeutique pour la femme elle-même :*

- le traitement antirétroviral est poursuivi après l'accouchement. La posologie de l'IP devra être réadaptée dans la semaine qui suit l'accouchement si elle avait été modifiée pendant la grossesse. La femme sera revue à un mois avec un bilan comportant un dosage plasmatique de l'IP/r, puis selon un rythme habituel de suivi (*voir* Chapitre 6) ;
- si certains antirétroviraux avaient été changés en raison d'une contre-indication pendant la grossesse, le traitement antérieur peut être repris s'il était efficace et si la charge virale à l'accouchement était indétectable. Cependant, en raison de la situation particulière de la femme dans le post-partum et de la lourdeur du suivi de l'enfant, le traitement, s'il doit être allégé ou modifié, le sera de préférence à distance pour ne pas multiplier les visites et les bilans dans le post-partum immédiat.

Suivi gynécologique

La discussion d'une contraception doit intervenir rapidement après l'accouchement.

Prise en charge sociale

Chez les femmes en situation de précarité, la prise en charge conjointe de la mère et de l'enfant en maison maternelle est souhaitable.

Suivi au long cours

Il est important d'encourager le suivi au long cours de la femme pour son infection par le VIH. Une enquête en Île-de-France a montré que 25 p. 100 des femmes cessent d'avoir un suivi régulier après l'accouchement et 11 p. 100 sont perdues de vue [33]. Il importe que le pédiatre qui suit l'enfant encourage la mère à continuer son propre suivi.

PRISE EN CHARGE DU NOUVEAU-NÉ D'UNE MÈRE INFECTÉE PAR LE VIH

Les objectifs sont :

- de poursuivre et si besoin d'adapter la prévention de la TME dans sa phase post-natale. Cette prévention repose essentiellement sur l'utilisation des antirétroviraux pendant les premières semaines de vie ;
- de poser le diagnostic de non-contamination ou au contraire d'infection du nourrisson, le plus rapidement possible ;
- de dépister à court, moyen et long terme la toxicité des antirétroviraux auxquels le nouveau-né aura été exposé.

Cette prise en charge doit s'intégrer dans l'approche multidisciplinaire initiée en début de grossesse. Elle doit aussi prendre en compte les aspects sociaux, culturels et psychologiques souvent complexes du suivi du couple mère-enfant.

Choix du traitement antirétroviral

Le bénéfice apporté par le traitement antirétroviral préventif post-natal est indiscutable en cas de traitement maternel suboptimal (Ia) [34]. Toutefois, son utilité est difficile à démontrer lorsque la mère reçoit une multithérapie prolongée et efficace durant la grossesse et que la charge virale maternelle est indétectable à l'accouchement.

Dans le doute, le traitement est maintenu sous forme de zidovudine en monothérapie, seule molécule ayant l'AMM pour cette indication (Tableau 8-III). La connaissance sur l'usage en période néonatale des autres molécules est encore extrêmement réduite, limitée à la lamivudine, à la névirapine en dose unique et au nelfinavir [35].

Le nelfinavir n'est plus disponible. L'expérience de l'utilisation du lopinavir/r chez le nouveau-né à terme augmente. Toutefois, il faut souligner la gravité potentielle du surdosage de cette molécule ou de ses excipients, nécessitant une vigilance accrue lors de son administration (alerte de l'Afssaps d'août 2007 : <http://agmed.sante.gouv.fr/html/10/filltrpsc/lp070802.htm>). Par ailleurs, en l'absence de données suffisantes et du fait de la présence de certains excipients potentiellement toxiques dans sa composition (propylène glycol et éthanol), l'utilisation du lopinavir/r n'est pas recommandée chez le nouveau-né prématuré et/ou hypotrophe. Étant donné la grande variabilité de pharmacocinétique interindividuelle, un contrôle des concentrations plasmatiques est souhaitable à J3 et à J15). La stavudine bénéficie d'une AMM chez les nouveau-nés infectés, mais cette molécule est peu employée. L'utilisation des autres molécules est possible mais se fait avec de réelles incertitudes en termes de doses optimales et de tolérance (voir Tableau 8-I).

Différentes situations peuvent être envisagées.

Nouveau-né à terme avec faible risque de transmission

Sont inclus dans cette situation les nouveau-nés à terme dont les mères ont reçu un traitement prophylactique optimal durant la grossesse, ont une charge virale plasmatique à l'accouchement inférieure à 1 000 copies/ml et dont l'accouchement s'est déroulé sans complication. Le traitement de référence reste la zidovudine en monothérapie pendant 6 semaines. Le traitement doit être débuté le plus tôt possible dans les heures qui suivent la naissance, à la dose de 2 mg/kg toutes les 6 heures 4 fois par jour ou 4 mg/kg 2 fois par jour (sans adaptation ultérieure de dose lors de la prise de poids) (BIIa). Une étude pharmacologique suggère que ce type d'administration est possible [36] La voie intraveineuse peut être utilisée (1,5 mg/kg toutes les 6 heures) si le nouveau-né est dans l'incapacité de prendre la forme orale.

Le raccourcissement de la durée du traitement à 4 semaines est proposé par certains experts, mais aucune étude n'a validé ce choix en termes d'équivalence d'efficacité et/ou de meilleure tolérance (CIII).

Tableau 8-III Posologie des antirétroviraux chez le nouveau-né

Molécule	Formulation		Particularités	Dose/24 h	Nombre de prises/24 h	AMM
Zidovudine Retrovir®	Sirop	10 mg/ml	Terme ≥ 35 SA	Per os 8 mg/kg IV 6 mg/kg	2 à 4	Prévention de la TME
	IV	200 mg/20 ml, à diluer dans une solution isotonique glucosée	Terme < 35 SA Poids < 1 000 g – terme ≥ 30 SA – terme < 30 SA	Initialement : – per os 4 mg/kg – IV 3 mg/kg À partir de J15 per os 6 mg/kg, IV 4,5 mg/kg À partir de S4 per os 6 mg/kg, IV 4,5 mg/kg	2 2 à 3 2 à 3	
Lamivudine Epivir®	Sirop	10 mg/ml		4 mg/kg	2	À partir de 3 mois
Stavudine Zerit®	Sirop à reconstituer, à conserver à +4 °C	1 mg/ml	J0 à J14 J15	J0-J14 : 1 mg/kg À partir de J15 : 2 mg/kg	2 2	Naissance pour enfant infecté
Didanosine Videx®	Sirop à reconstituer, incluant un anti-acide, à conserver à +4 °C	10 mg/ml	À jeun	100 mg/m ²	1 à 2	À partir de 3 mois
Névirapine Viramune®	Sirop	10 mg/ml	À employer avec une multithérapie	2 mg/kg	1 prise < H2 ou H36 si la mère en a reçu	À partir de 2 mois
Nelfinavir Viracept®	Poudre Comprimés	50 mg/mesure 250 mg		150 mg/kg	2 ou 3	3 ans
Lopinavir/r Kaletra®	Suspension	80 mg/ml de lopinavir	Peu de données disponibles Contre-indiqué chez le prématuré Attention au risque de surdosage	Poids 2 à 4 kg : 20 mg/kg Poids 4 à 6 kg : 15 mg/kg	2 2	Pas d'AMM

Nouveau-né à terme avec risque élevé de transmission : intensification du traitement

Les facteurs de risque liés à une transmission du virus à l'enfant sont décrits plus haut, notamment :

- si la mère n'a pas reçu de prévention durant la grossesse (A1a) ;
- si le traitement pendant la grossesse a été d'une durée insuffisante pour contrôler la charge virale en fin de grossesse ;
- si la charge virale maternelle reste élevée (ARN VIH plasmatique supérieur à 1 000 copies/ml) à l'accouchement.

Ces situations doivent amener à intensifier le traitement antirétroviral chez le nouveau-né (B11b).

En présence de facteurs de risque concernant les conditions d'accouchement (rupture prolongée de la poche des eaux, chorio-amnionite, hémorragie, blessure du nouveau-né durant l'extraction), il convient de discuter l'intensification de la prophylaxie néonatale. La décision doit se prendre au cas par cas, car ces facteurs n'ont pas été réévalués depuis l'utilisation des multithérapies chez les mères. Même en cas de réplication virale maternelle indétectable, les experts recommandent une intensification du traitement post-natal en cas d'hémorragie obstétricale anténatale ou de blessures du nouveau-né pendant l'extraction (C111).

On privilégiera l'association entre elles des trois molécules disponibles évaluées à ce jour chez le nouveau-né en termes de pharmacocinétique et de tolérance immédiate (zidovudine, lamivudine et névirapine dose unique, ou zidovudine, lamivudine et avec prudence lopinavir/r) (111). Ces multithérapies n'ont pas été évaluées en termes d'efficacité ni de tolérance. Le rapport bénéfices/risques doit aussi intégrer le risque chez l'enfant de sélection de résistances virales précoces à la névirapine en dose unique (1a). Enfin, il est important de souligner que la mise en place d'une multithérapie chez le nouveau-né est complexe, surtout dans un contexte social et/ou psychologique souvent difficile. Sauf exception, il impose une hospitalisation, au moins pour les premiers jours.

Nouveau-né prématuré

Précautions particulières liées à l'utilisation de zidovudine chez le prématuré

Chez le nouveau-né prématuré de moins de 35 semaines d'aménorrhée (SA), il est nécessaire d'adapter les doses de la zidovudine à 2 mg/kg toutes les 12 heures par voie orale ou 1,5 mg/kg toutes les 12 heures par voie intraveineuse (11a).

Si le terme est supérieur ou égal à 30 SA, cette dose unitaire sera administrée toutes les 8 heures à partir de J15 (durée totale : 4 à 6 semaines).

Si le terme est inférieur à 30 SA, cette dose unitaire sera administrée toutes les 8 heures à partir de 4 semaines (si la durée de la prophylaxie envisagée est de 6 semaines).

Étant donné la variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique de la zidovudine chez le nouveau-né, un dosage initial de zidovudine à J4 chez le prématuré et en particulier chez le nouveau-né de moins de 1 000 g est recommandé afin d'adapter les doses unitaires avec rendu rapide des résultats (111).

Enfin, une augmentation de la fréquence des entérocolites ulcéronécrosantes a été rapportée chez les nouveau-nés prématurés de mères infectées par le VIH. La relation avec l'utilisation de la zidovudine que ce soit par voie intraveineuse ou orale n'a pu être démontrée, et ce risque n'a pas été retrouvé dans la cohorte EPF. Cependant, dans la mesure où la suspension de zidovudine est très osmolaire (3 600 mOsm/dose kg), il est recommandé de la diluer au 1/10^e avant de l'administrer par voie orale à un nouveau-né prématuré (111).

Intensification du traitement antirétroviral chez le prématuré

La prématurité est associée à un risque accru d'infection de l'enfant. L'analyse récente des données de la cohorte EPF suggère un risque plus élevé dès que la charge virale

plasmatique maternelle à l'accouchement dépasse 500 copies/ml pour les prématurés de moins de 33 SA.

Le choix des molécules est encore plus limité et seule la pharmacocinétique de la zidovudine a été précisément évaluée dans ce contexte. L'immaturation de nombreux systèmes enzymatiques est susceptible d'influencer largement le métabolisme des antiviraux (voir Tableau 8-III). En outre, la voie orale n'est pas toujours possible. Seule la zidovudine disponible en forme intraveineuse est utilisable, associée éventuellement à la névirapine dont l'intérêt est alors la possibilité d'administration en dose unique, avec toutefois le risque d'induction de mutations de résistance.

Ainsi chez le prématuré de moins de 33 SA (si la charge virale maternelle à l'accouchement est supérieure à 500 copies/ml) ou chez le prématuré de 33 SA ou plus présentant un risque élevé de transmission, l'intensification recommandée est l'association de la zidovudine (par voie intraveineuse si nécessaire), de la lamivudine (par voie orale) et d'une dose unique de névirapine administrée dans les premières heures de vie.

Dans les autres situations (prématurité de 33 SA ou plus sans critères d'intensification), la zidovudine en monothérapie reste le traitement prophylactique de référence du nouveau-né.

Résistance du virus maternel aux antirétroviraux

Dans le cas de la mise en évidence d'un virus résistant aux antirétroviraux chez la mère, aucune étude n'a évalué l'impact de la prophylaxie post-natale sur le risque de transmission d'un virus muté. Toutefois, la possibilité de transmission de virus résistants peut justifier, dans certaines situations, une prophylaxie différente de la monothérapie par la zidovudine (III). Là encore, on doit tenir compte du nombre limité de molécules réellement évaluées chez le nouveau-né et du rapport bénéfices/risques de l'utilisation, dans cette situation, de molécules dont la tolérance et la pharmacologie sont mal connues, voire inconnues, chez le nouveau-né.

Le type de prévention post-natale à utiliser chez le nouveau-né sera individualisé, au cas par cas, avec le virologue et le pédiatre d'un centre de référence.

Parmi les différentes situations, peuvent être distinguées :

- résistance du virus maternel à la zidovudine et ARN VIH plasmatique maternel inférieur à 50 copies/ml à l'accouchement : prophylaxie chez le nouveau-né par zidovudine en monothérapie ;
- résistance du virus maternel à la zidovudine et ARN VIH plasmatique maternel supérieur à 50 copies/ml et inférieur à 1 000 copies/ml à l'accouchement, différentes options peuvent être proposées : discussion au cas par cas de l'intensification de la prophylaxie post-natale avec un expert virologue et pédiatre ;
- résistance du virus maternel à d'autres molécules que la zidovudine et ARN VIH plasmatique maternel supérieur à 50 copies/ml et inférieur à 1 000 copies/ml à l'accouchement : prophylaxie par la zidovudine en monothérapie ;
- quel que soit le profil de résistance du virus maternel et l'ARN VIH plasmatique maternel, pour une charge virale supérieure à 1 000 copies/ml à l'accouchement : discussion au cas par cas de l'intensification de la prophylaxie post-natale avec des experts virologue et pédiatre.

Nourrissons de mères infectées par le VIH-2

Bien que le taux de transmission du VIH-2 soit faible en dehors de tout traitement préventif, les experts recommandent, par analogie avec le VIH-1, la prévention par la zidovudine pendant 4 semaines chez le nouveau-né, associée à la prévention pendant la grossesse et l'accouchement. Il n'y a toutefois pas de donnée ni de consensus autour de cette question (CIII). Le traitement préventif renforcé s'impose en cas de primo-infection maternelle en fin de grossesse ou de charge virale maternelle élevée, situations identifiées

comme à risque de transmission à l'enfant (IIa). Le choix des molécules doit alors tenir compte de la sensibilité du VIH-2 aux antirétroviraux, avec en particulier la résistance à la névirapine, et la moindre sensibilité à certains IP/r (voir Chapitre 12).

Prise en charge initiale du nouveau-né, prophylaxie des infections opportunistes et vaccinations

Prise en charge en salle de travail

À la naissance, un bain du nouveau-né est souvent proposé, bien que son intérêt n'ait jamais été démontré. L'utilisation d'un antiseptique virucide dans le bain, tel qu'une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium à 0,06 p. 100 diluée au 1/2^e pour un bain d'environ 1 à 2 minutes, peut être discutée, mais là aussi sans documentation de son intérêt. L'utilisation de la Bétadine[®] est proscrite du fait de ses toxicités locale et générale chez le nouveau-né. La désinfection oculaire est habituellement réalisée en salle de travail. L'aspiration gastrique doit être la moins traumatique possible compte tenu de la présence documentée de virus dans l'estomac ou dans les sécrétions nasopharyngées.

Allaitement

L'allaitement maternel entraîne un risque additionnel de TME du VIH pouvant aller de 14 à 24 p. 100 [37]. Ce risque est augmenté en cas d'allaitement prolongé, d'allaitement mixte, de mastite et de facteurs maternels comme l'ARN VIH plasmatique élevé et des CD4 bas. Le risque existe même si la mère prend un traitement antirétroviral. Malgré la réduction probable du risque de transmission par le lait sous multithérapie, l'allaitement reste contre-indiqué (Ia). Le risque de contamination post-natale de type « horizontal » est tout à fait exceptionnel en France ; des observations récentes ont attiré l'attention sur le risque potentiel de contamination horizontale au cours de pratiques maternelles de prémastication de l'alimentation du nourrisson.

Prophylaxie anti-infectieuse et vaccinations

La disponibilité des tests de diagnostic précoce et la diminution du taux de transmission du VIH à moins de 1 p. 100 rend excessive la prescription systématique de cotrimoxazole (Bactrim[®]) (III).

Le calendrier vaccinal en vigueur doit être appliqué sans délai, excepté pour le BCG qui doit être décalé après le diagnostic de non-infection. Le statut de la mère vis-à-vis de l'hépatite B doit être systématiquement vérifié en anténatal afin d'envisager rapidement la prise en charge sérovaccinale adaptée pour le nourrisson si nécessaire.

Diagnostic d'infection chez le nouveau-né

Le diagnostic utilise les techniques de détection du virus puisque la présence d'anticorps maternels empêche toute approche sérologique jusqu'à l'âge de 16-18 mois. La recherche du virus peut se faire par PCR ADN à partir des cellules sanguines, ou par PCR ARN VIH plasmatique (ou autres méthodes d'amplification). Les sensibilités des deux marqueurs, ADN VIH cellulaire et ARN VIH plasmatique, sont équivalentes.

La recherche de virus par culture reste parfois intéressante en cas de virus atypiques ou variants non reconnus par les techniques moléculaires. Il s'agit le plus souvent d'infections survenant chez des femmes d'origine africaine. Pour faciliter le diagnostic chez le nouveau-né, il est parfois nécessaire d'adresser un prélèvement maternel en cours de grossesse au laboratoire de virologie qui réalisera le diagnostic, afin qu'il puisse sélectionner les techniques adaptées au virus maternel avant de les appliquer aux échantillons de l'enfant (par exemple, infection par un VIH-1 groupe O ou par le VIH-2).

Pour poser le diagnostic d'infection, il est nécessaire d'avoir deux prélèvements positifs, quels que soient la technique utilisée et le moment du prélèvement.

Inversement, pour poser un diagnostic de non-infection, il faut deux prélèvements négatifs dont l'un réalisé au moins un mois après l'arrêt du traitement prophylactique de l'enfant, quelle que soit la durée effective du traitement. Les prélèvements précoces effectués dès la naissance et les premiers jours de vie sont informatifs en cas de résultats positifs, ils permettent notamment d'affirmer une infection in utero.

En pratique, la recherche du virus est effectuée à la naissance, à 1, 3 et 6 mois. Un résultat positif peut être immédiatement contrôlé sans attendre l'échéance suivante.

En cas d'allaitement maternel, même partiel, malgré la contre-indication, il est nécessaire de rechercher l'infection dans les trois mois qui suivent l'arrêt définitif de l'allaitement.

Chez un enfant de moins de 18 mois non suivi, dont la sérologie VIH est positive, une PCR ARN VIH permettra de poser le diagnostic d'infection ou non. Au contraire, si l'enfant a plus de 18 mois, un test sérologique VIH sera suffisant pour affirmer ou infirmer l'infection.

En cas d'infection à VIH-2, le risque de transmission virale à l'enfant est très faible. Seules les techniques de détection d'ADN VIH-2 utilisant des amorces spécifiques des VIH-2 sont recommandées car la mesure de l'ARN VIH-2 plasmatique n'a pas été évaluée dans le contexte du diagnostic de l'enfant.

Surveillance des enfants non infectés exposés aux antirétroviraux pendant la grossesse

La toxicité de la zidovudine durant la période de traitement est essentiellement d'ordre hématologique (anémie, neutropénie) (Ia) ; mais des perturbations des enzymes hépatiques, pancréatiques et musculaires sont aussi observées (IIa). Biologiquement, la surveillance est hématologique, biochimique (ASAT, ALAT, lipase, CPK, LDH, ces deux derniers examens étant réalisés dans le cadre d'une évaluation spécifique dans les centres appartenant à la cohorte nationale EPF), à la naissance, puis à M1, M3, M6, M12, M18-24 ; ce rythme peut être modifié selon les circonstances et la symptomatologie. La constatation d'une perturbation significative peut conduire à l'arrêt du traitement ou à son remplacement par une autre molécule en cas de risque potentiel élevé de transmission. L'intérêt de tests biologiques spécifiques de toxicité mitochondriale tel que le taux de lactates reste en cours d'évaluation. La quantification de l'ADN mitochondrial dans les leucocytes, dans sa technique actuelle, n'est pas prédictive d'une toxicité.

En cas d'exposition à l'atazanavir in utero, il faut surveiller la bilirubinémie à la naissance et dans les premiers jours. La surveillance des enfants exposés au ténofovir in utero n'est pas encore définie de façon claire.

Tout événement clinique inexplicé, y compris chez un enfant non infecté, doit faire l'objet d'une investigation approfondie et d'une déclaration au centre de pharmacovigilance régional (<http://www.centres-pharmacovigilance.net/>) et au centre de coordination de l'EPF (pour les nourrissons inclus dans l'EPF : <http://u569.kb.inserm.fr/epfbiblio/index.htm>). Ces structures, qui travaillent en étroite collaboration, sont aussi en lien avec l'Afssaps (<http://www.afssaps.sante.fr>).

Si l'enfant reste asymptomatique, le suivi est interrompu à 18-24 mois ; il n'y a pas à ce jour de programme de suivi à long terme. Dans le cas contraire, l'évaluation diagnostique du symptôme est organisée selon les bonnes pratiques cliniques. Les familles doivent être informées de l'importance de signaler un événement clinique significatif à leur médecin traitant et/ou au centre qui a suivi l'enfant dans les premiers mois de vie.

Aspects sociaux et réglementaires

Les nourrissons nés de mères infectées bénéficient d'une prise en charge à 100 p. 100 à initier à la naissance et à poursuivre jusqu'à l'âge de 2 ans.

En l'absence de risques infectieux pour les collectivités et dans le souci de préserver le secret médical, aucune information spécifique n'est donnée aux structures d'accueil des nourrissons (crèches, assistantes maternelles, halte garderies...). Le carnet de santé ne doit pas faire mention du traitement préventif de la TME reçu par l'enfant à la sortie de la maternité, ni de la séropositivité maternelle pour le VIH. Jusqu'au diagnostic de non-infection, la mention de contre-indication temporaire du BCG doit apparaître (au crayon) et doit être effacée après ce diagnostic.

Il est souhaitable d'informer le médecin de PMI ou le médecin traitant, après accord des parents, sur le suivi de l'enfant, à la fois pour le bon déroulement des vaccinations et pour l'éventuel repérage à long terme d'événements cliniques inhabituels.

La situation dans laquelle le père n'est pas informé de la séropositivité pour le VIH de la mère ni des objectifs de suivi du nouveau-né est parfois rencontrée par les pédiatres. Aucune recommandation précise ne peut être effectuée dans cette situation qui justifie une approche spécifique au cas par cas, discutée au mieux en réunion multidisciplinaire. Le pédiatre, au même titre que l'infectiologue de la mère, doit s'employer à obtenir l'accord de celle-ci pour informer le père sur le suivi de l'enfant. Le soutien médico-psycho-social de la mère doit être particulièrement renforcé dans cette situation. Toutefois, la mère doit être avertie que le pédiatre ne peut cacher au père les informations médicales concernant son enfant s'il l'a reconnu.

Accompagnement psychologique dans le cadre de la prise en charge des nourrissons de mères infectées et relations avec les parents

Le risque d'avoir transmis le virus à son enfant génère angoisse et troubles dépressifs qui peuvent retentir sur la qualité des relations parent-enfant dans les mois qui suivent la naissance. Le premier entretien qui suit l'accouchement est fondamental. Il a lieu le plus souvent avec la mère, même si la présence du père est bien sûr importante. Le dialogue porte alors en général autant sur un travail de prévention dans la relation mère-enfant que sur la souffrance des parents à évoquer leur propre séropositivité.

Beaucoup de mères apprennent leur séropositivité pendant leur grossesse, sans avoir toujours eu la possibilité d'en parler. Le premier entretien est souvent centré sur la façon dont les mères ont vécu l'annonce. Comment cela s'est-il passé ? À qui en ont-elles parlé ? Elles-mêmes prennent-elles leur traitement ? Avec qui partagent-elles l'administration des traitements pour l'enfant ? Il faut rappeler que l'allaitement maternel est totalement proscrit, en permettant à la mère d'exprimer alors sa frustration de ne pas pouvoir donner le sein.

Enfin, il est fondamental d'aborder aussi la question des modes de transmission du virus : beaucoup de mères infectées n'osent pas toucher ni embrasser leur enfant de peur de le contaminer ; on sait que l'absence durable de contact physique avec un bébé est préjudiciable à son bien-être et à son développement.

L'équipe hospitalière, les équipes de PMI, le pédiatre de ville sont des interlocuteurs privilégiés pour dépister les dépressions maternelles et les pathologies de ces couples mère-enfant qui vivent souvent isolés, sans famille, à l'écart de la société, avec un réseau social inexistant ou très restreint.

Les objectifs sont les suivants :

– *repérer la détresse psychique des parents et surveiller la qualité des relations parent-enfant dans la période qui précède et qui suit l'annonce du diagnostic virologique de l'enfant* : s'assurer que des liens d'attachement réciproques existent, que les besoins primaires sont satisfaits, que l'environnement est suffisamment sécurisant et stable, que les parents ont investi leur fonction parentale ; rassurer sur leur capacité à prendre soin de leur enfant et l'importance de l'adhésion à leur propre traitement ;

– *être à l'écoute des difficultés psychologiques* : une grande précarité, la séparation avec la famille d'origine, la crainte d'être victime d'exclusion, la difficulté de préserver leur intimité fragilisent particulièrement les mères dans les mois qui suivent la naissance ;

- *informer précocement les parents sur l'absence de transmission du virus par les gestes et attitudes de la vie quotidienne ;*
- *s'assurer que les parents comprennent les explications données et les modalités des traitements prescrits et peuvent s'exprimer en toute confidentialité est indispensable.* Cela peut justifier dans certains cas le recours à des interprètes indépendants. Enfin, un système de médiation interculturelle peut permettre de faire cohabiter des approches thérapeutiques qui paraissent incompatibles ;
- *s'enquérir des conditions de vie de la famille sur le plan social, en se faisant aider, si besoin, d'un service social et des structures associatives.*

Le partage d'information sur le VIH en dehors de l'équipe hospitalière, auprès de professionnels du secteur, n'est pas toujours souhaité par les familles et ne peut se faire qu'avec leur accord.

ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION (AMP)

L'AMP répond à deux objectifs, qui peuvent être associés. Le premier est de permettre au couple de procréer tout en maintenant la protection des rapports sexuels. Le deuxième objectif est de traiter une éventuelle infertilité du couple. Elle peut donc être indiquée que le partenaire infecté soit l'homme ou la femme, ou si l'homme et la femme sont infectés.

L'AMP est devenue possible en France pour les personnes infectées par le VIH, d'abord au sein de protocoles de recherche promus par l'ANRS, puis dans un cadre réglementaire défini par l'arrêté ministériel du 10 mai 2001. L'Agence de la biomédecine a rédigé un nouveau guide des bonnes pratiques en AMP (arrêté du 11 avril 2008, <http://www.agence-bio-medecine.fr/fr/experts/qualite-rbp-amp.aspx>), en s'appuyant sur un large groupe d'experts, qui améliore le cadre réglementaire de l'AMP à risque viral. Seuls certains centres sont équipés pour l'AMP à risque viral. La prise en charge est pluridisciplinaire. On estime qu'environ les deux tiers des couples retenus pour l'AMP réussiront à avoir un enfant lorsque l'homme est infecté par le VIH. Toutefois, lorsque la femme est infectée, les résultats observés sont moins bons et diminuent nettement en fonction de l'âge de la femme, à partir de 35 ans. Au-delà de 38 ans, les chances de grossesse diminuent beaucoup et il est fréquent que l'AMP ne soit plus possible du fait d'une réserve ovarienne insuffisante [5]. Il est donc important de ne pas différer la réalisation du projet d'enfant lorsque celui-ci semble mûr au sein du couple et que le contrôle de l'infection par le VIH et des éventuelles co-infections est satisfaisant. L'AMP est un parcours contraignant pour les couples, même lorsqu'elle finit par être couronnée de succès [38]. L'accompagnement psychologique est indispensable, ainsi que le soutien de ce parcours par le médecin qui suit l'infection par le VIH [39].

Données scientifiques

Présence du VIH, du VHC, du VHB dans le sperme

Le VIH est retrouvé sous forme de particules virales libres (ARN viral) dans le liquide séminal et sous forme de virus intégré à l'ADN cellulaire (ADN proviral) dans les leucocytes présents dans le sperme. La détection d'ARN VIH dans le liquide séminal est positive chez 90 p. 100 des hommes non traités, à des niveaux compris entre 50 et 10^7 copies/ml. Cette charge virale séminale peut varier chez un même individu [40]. La recherche de virus peut donc être négative sur un éjaculat et positive sur le suivant. Un traitement antirétroviral efficace réduit la charge virale séminale de façon spectaculaire en quelques semaines [41]. Cependant, une charge virale séminale détectable persiste chez environ 5 p. 100 des hommes traités présentant une charge virale plasmatique indétectable [41]. Cela peut s'expliquer par la diffusion faible de certaines molécules antirétrovirales dans le compartiment génital

masculin, notamment l'atazanavir, l'amprénavir, le lopinavir, le nelfinavir, le saquinavir et l'enfuvirtide. En revanche, les inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques, y compris le ténofovir et l'abacavir, atteignent des concentrations optimales dans le tractus génital masculin [42]. Une autre cause possible d'élévation de la charge virale séminale est l'existence d'une infection bactérienne ou d'une inflammation du tractus génital, qui doit donc être systématiquement éliminée. La possibilité d'une infection des spermatozoïdes par le VIH semble très improbable au vu des dernières données biologiques et épidémiologiques disponibles.

Le VHC est retrouvé dans le liquide séminal d'environ 10 p. 100 des hommes infectés uniquement par le VHC et d'environ 30 p. 100 des hommes co-infectés par le VIH [43]. La quantité de virus dans le plasma séminal est généralement très faible, de l'ordre de 200 UI/ml. Par ailleurs, le VHC comme le VIH ne se multiplie pas dans les spermatozoïdes. Le sperme est peu contaminant, ce qui explique probablement pourquoi la transmission sexuelle de ce virus est rare et sans doute liée à des circonstances particulières (exposition au sang lors du rapport sexuel).

Le VHB est facilement transmissible par voie sexuelle, et l'infectiosité du sperme d'hommes porteurs du VHB a été démontrée, ce qui impose la vaccination systématique des partenaires sexuels des patients infectés. L'ADN VHB est détectable dans le liquide séminal d'hommes atteints d'hépatite B aiguë ou chronique [44]. Des travaux préliminaires ont rapporté l'intégration de séquences de l'ADN VHB dans l'ADN des spermatozoïdes ; toutefois la possibilité d'une transmission verticale à travers la lignée germinale reste à étudier.

Risque de contamination de la femme ou de l'enfant lors de l'AMP

Tous les actes d'AMP sont réalisés avec des spermatozoïdes séparés du liquide séminal et des autres cellules du sperme, puis lavés. Ces techniques ont prouvé leur efficacité pour éliminer la présence du VIH et du VHC dans la plupart des cas [45].

Chez les hommes infectés par le VIH, on ne détecte pas d'ADN proviral du VIH dans les spermatozoïdes sélectionnés. Lorsque l'ARN viral est indétectable dans le liquide séminal, on n'en retrouve jamais dans les spermatozoïdes sélectionnés. Lors d'infestation in vitro avec de fortes concentrations virales, les tests peuvent être positifs sur la fraction isolée de spermatozoïdes ; in vivo des études ont retrouvé du VIH après une technique de séparation. Cela peut faire évoquer une adsorption de virus à la membrane des spermatozoïdes ou un passage de cellules non spermatisées dans la fraction.

Chez l'homme infecté par le VHC, la préparation du sperme pour l'AMP élimine toute présence détectable d'ARN VHC dans les spermatozoïdes [43]. Le risque de transmission du VHC à la femme séronégative et à l'enfant est donc également infime.

Dans le cas où l'homme est co-infecté par le VHB, il n'est pas démontré que les techniques de sélection des spermatozoïdes éliminent toute particule virale des spermatozoïdes. Il faut donc impérativement que la femme soit vaccinée efficacement (présence d'anticorps anti-HBs). Par ailleurs, il est recommandé que l'enfant bénéficie d'une sérovaccination à la naissance.

Lorsque la femme est infectée par le VIH, il n'existe a priori pas de risque de contamination de l'enfant via l'ovocyte. Le risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant est donc celui de toute grossesse chez une femme infectée. Il est recommandé que les conditions d'un suivi médical adapté soient définies avant de débiter l'AMP.

État des pratiques en France et en Europe

En France, plus de 500 enfants sont nés depuis 1999 de parents dont l'homme est infecté par le VIH, suite à des inséminations ou des fécondations in vitro utilisant des spermatozoïdes préparés et virologiquement validés. Aucune contamination de la partenaire séronégative n'a été rapportée et donc aucun enfant n'a été exposé.

Le réseau CReAThE a mené une étude collaborative à l'échelle européenne, incluant les centres français [46]. Un total de 1 036 couples dont l'homme était infecté par le VIH ont

bénéficié jusqu'en 2003 de 3 390 cycles d'AMP, majoritairement des inséminations intra-utérines (2 840 cycles). Cinq cent trente-trois grossesses pour lesquelles le résultat était connu, ont abouti à la naissance de 463 enfants. Sous réserve de 7,1 p. 100 de pertes de vue, toutes les femmes (938) ont un test VIH négatif à plus de 6 mois de la dernière tentative d'AMP. Le risque calculé de contamination était de zéro (IC 95 p. 100 : 0-0,09 p. 100).

Concernant les couples dont la femme est infectée par le VIH, les résultats publiés en Europe ne font état d'aucune transmission de la mère à l'enfant lors d'une centaine de grossesses obtenues par AMP.

Listes des centres (voir site internet de l'Agence de la biomédecine)

Depuis 2001, onze centres d'AMP ont déclaré souhaiter prendre en charge en AMP des patients infectés par le VIH. L'état des lieux a été réalisé par l'Agence de la biomédecine en décembre 2005 auprès de l'ensemble de ces centres. En 2004, 486 couples ont été reçus en consultation en vue d'AMP, 439 (90 p. 100) ont bénéficié d'au moins une tentative d'AMP et 164 enfants sont nés.

Difficultés rencontrées en France

L'insuffisance de moyens, notamment en personnel, freine les possibilités de prise en charge rapide des couples. Les difficultés sont celles habituellement rencontrées en AMP, majorées par le faible nombre de centres. Notamment, les délais de prise en charge demeurent longs (de 6 à 18 mois selon les centres), mais sont comparables à ceux de l'AMP hors du contexte viral.

Si certains médecins évoquent une clause de conscience pour ne pas réaliser l'AMP chez ces couples, leurs motifs semblent participer à la discrimination de ces patients et, en tout état de cause, ne devraient pas empêcher leur prise en charge par l'institution.

Modalités de prise en charge

Conditions générales de l'AMP

Elles sont définies par les lois de bioéthique (1994, révisées en 2004). L'AMP est destinée à répondre à la demande parentale d'un couple (homme et femme) stable, marié ou vivant en couple depuis au moins deux ans. Les deux membres du couple doivent être vivants et en âge de procréer au moment de l'AMP. Le projet d'enfant doit faire l'objet d'une évaluation préalable et un accompagnement psychologique est très souvent utile.

Toutes les techniques d'AMP sont prises en charge à 100 p. 100 par l'assurance maladie, après demande d'exonération du ticket modérateur et d'entente préalable pour chaque tentative. Les bénéficiaires de l'aide médicale d'État sont éligibles. Aucune tentative n'est prise en charge au-delà du 43^e anniversaire de la femme. La plupart des équipes ne prennent pas en charge les couples dont la femme a plus de 42 ans du fait des très faibles chances d'obtenir une grossesse évolutive. Il faut tenir compte du constat que les équipes françaises ne rapportent pas de grossesse chez des femmes infectées par le VIH au-delà de 40 ans.

Bilan de fertilité

La réalisation, chez les deux partenaires, d'un bilan de fertilité est indispensable pour déterminer le choix de la technique d'AMP. Il est préférable de réaliser ce bilan en collaboration avec l'équipe prenant en charge l'AMP. Il comporte pour l'homme au moins un spermogramme (souvent plusieurs) et parfois d'autres examens. Pour la femme, le bilan évalue l'utérus et les trompes (hystérosalpingographie, échographie, éventuellement hystérocopie et coéloscopie) et la réserve ovarienne (bilan sanguin hormonal et échographie). Comme avant toute AMP, des sérologies infectieuses sont demandées aux deux partenaires (syphilis,

Chlamydia trachomatis, VIH, VHC, VHB) ainsi qu'une sérologie de la rubéole et de la toxoplasmose chez la femme.

Techniques d'AMP

Description

La méthode la plus simple est l'insémination artificielle (IA), qui consiste à déposer les spermatozoïdes, dans la cavité utérine (insémination intra-utérine [IIU]). La fécondation a lieu naturellement dans les voies génitales féminines. Une stimulation ovarienne modérée peut être nécessaire avant de procéder à l'insémination. Les chances de succès en insémination sont dans cette indication d'environ 15 à 20 p. 100 par cycle. Les cycles peuvent être répétés en général tous les mois, et un maximum de 6 cycles est proposé pour l'obtention d'une grossesse.

Si les trompes sont obturées ou abîmées, si le nombre de spermatozoïdes est insuffisant ou si les inséminations n'ont pas permis d'obtenir de grossesse, on peut recourir à la fécondation in vitro (FIV) : après une stimulation ovarienne plus forte, destinée à obtenir plusieurs ovules matures, ceux-ci sont aspirés dans l'ovaire par ponction transvaginale sous échographie avec une anesthésie locale ou générale. Ils sont ensuite mis en présence des spermatozoïdes préparés à partir d'un éjaculat ou de sperme préalablement congelé.

En cas de sperme très déficient, on propose la technique de FIV par micro-injection des spermatozoïdes (ICSI, pour *intracytoplasmic sperm injection*) ; un seul spermatozoïde est injecté dans chaque ovule à l'aide d'une micropipette.

Les embryons obtenus par FIV ou par ICSI sont transférés dans l'utérus au bout de 2 ou 3 jours de culture au laboratoire. Souvent, on propose le transfert de deux embryons. Pour éviter le risque de grossesse multiple, on peut proposer le transfert d'un seul embryon lorsqu'il a de bonnes chances d'implantation. Au contraire, s'il existe des facteurs péjoratifs de succès, on peut proposer jusqu'au transfert de trois embryons. Les embryons qui ne sont pas transférés peuvent être congelés.

Les chances de grossesse de la FIV et de l'ICSI sont de 25 à 35 p. 100 par cycle. On peut faire deux à trois tentatives par an, sans compter les transferts d'embryons congelés. L'assurance maladie prend en charge un maximum de quatre tentatives suivies d'un transfert d'embryons frais pour l'obtention d'une grossesse. Le transfert des éventuels embryons congelés permet de donner des chances supplémentaires à chaque tentative.

Contraintes

Recourir à l'AMP dans le contexte de l'infection par le VIH impose les mêmes contraintes et les mêmes difficultés que pour un couple infertile : cela ne permettra pas à tous les couples qui le souhaitent d'avoir un enfant. En effet, l'AMP n'est pas toujours possible, notamment du fait de l'âge de la femme et de sa réserve ovarienne. De plus, elle n'est pas toujours couronnée de succès, soit du fait des limites propres des techniques, soit du fait de l'abandon de la procédure par le couple. Les protocoles sont longs et contraignants, l'investissement physique de la femme est éprouvant. L'éloignement des centres équipés pour l'AMP à risque viral vient augmenter ces contraintes pour les couples concernés par l'infection. Finalement, l'expérience des années récentes montre que plus d'un couple sur deux pris en charge dans un centre d'AMP aura un enfant.

C'est souvent la répétition des cycles qui permettra d'obtenir la grossesse. Il faut donc s'attendre à des échecs et pouvoir les affronter. Le souci d'améliorer les chances de succès incite à prendre des risques de grossesse multiple : les jumeaux représentent environ 20 p. 100 des naissances en FIV. Des données récentes de l'EPF indiquent que le risque de TME est du même ordre que pour les grossesses uniques, à condition d'utiliser un traitement antirétroviral efficace dès le 2^e trimestre [47]. Toutefois, le risque d'accouchement prématuré est élevé. Quant aux grossesses triples ou plus, elles sont à éviter du fait d'une morbidité périnatale plus grande et de la difficulté à élever les enfants.

Recours au don de sperme

Le recours au sperme d'un donneur anonyme est une alternative à l'AMP intraconjugale pour les couples dont l'homme est seul infecté par le VIH ou pour les couples confrontés à une stérilité masculine non traitable. Le sperme d'un donneur fécond, indemne de toute infection à VIH, VHC, VHB, peut être inséminé si le bilan de la femme est compatible avec des inséminations. La demande est à faire auprès d'un CECOS (Centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humain). Les délais de prise en charge sont aussi voire plus longs que pour l'AMP intraconjugale. Le risque de transmission du VIH à la partenaire séronégative est nul et les chances de succès sont de l'ordre de 20 p. 100 par cycle.

AMP chez les couples infectés par le VIH

Les conditions et contraintes sont d'une part ceux de toute AMP, et d'autre part ceux qui concernent spécifiquement les indications à risque viral. L'arrêté du 10 mai 2001 concernant l'AMP a été remplacé par l'arrêté du 11 avril 2008 définissant les bonnes pratiques en AMP à risque viral (Tableau 8-IV). Les évolutions portent sur les points suivants :

– la technique d'AMP (insémination, FIV ou ICSI) est choisie en fonction du bilan de fertilité et non des données virologiques du sperme ;

Tableau 8-IV Conditions de prise en charge en assistance médicale à la procréation (selon l'arrêté du 11 avril 2008 définissant les bonnes pratiques en AMP de l'Agence de la biomédecine)

Conditions habituelles d'accès à l'AMP hors du contexte viral

Couple stable, marié ou ayant une vie commune depuis plus de 2 ans
Les deux membres du couple doivent être vivants et en âge de procréer

Conditions particulières d'accès pour une AMP à risque viral

Homme infecté par le VIH-1

- ayant un suivi trimestriel de l'infection par le VIH, traité ou non, sans pathologie grave évolutive
- taux sanguin de CD4 > 200/mm³, sauf exception médicalement justifiée, sur deux prélèvements espacés de 3 mois dans les 6 mois précédents l'AMP
- chez le sujet traité, ARN VIH plasmatique stable dans les 6 mois précédents l'AMP
- charge virale du liquide séminal < 100 000 copies/ml
- si charge virale détectable dans le liquide séminal, absence de détection virale (ARN VIH ou ADN proviral) dans la fraction finale de spermatozoïdes
- le choix de la technique d'AMP sera fonction du bilan de fertilité du couple
- la femme doit être séronégative pour le VIH dans les 15 jours précédant l'AMP
- le suivi sérologique sera effectué à 1, 3 et 6 mois après l'AMP et, en cas de grossesse, en période périnatale
- il n'y a pas de suivi spécialisé de l'enfant si la mère est séronégative à l'accouchement

Femme infectée par le VIH-1

- ayant un suivi trimestriel de l'infection par le VIH, traitée ou non, sans pathologie grave évolutive
- taux sanguin de CD4 > 200/mm³, sauf exception médicalement justifiée, sur deux prélèvements espacés de 3 mois dans les 6 mois précédents l'AMP
- chez le sujet traité, ARN VIH plasmatique stable dans les 6 mois précédents l'AMP
- suivi obstétrical et prise en charge de l'enfant à la naissance adaptés à l'infection par le VIH, organisés avant la mise en œuvre de l'AMP

Dans tous les cas

- proposition d'alternatives sans risque (adoption, sperme de donneur)
- engagement du couple à une sexualité protégée
- prise en charge par une équipe multidisciplinaire habilitée à valider la demande

- le seuil de prise en charge est passé de 10 000 à 100 000 copies/ml de plasma séminal ;
- les tests virologiques pratiqués sur le sperme sont simplifiés : la détection de l'ADN proviral du VIH dans les spermatozoïdes ne paraît plus nécessaire ; lorsque la recherche de l'ARN VIH dans le liquide séminal est négative, la recherche d'ARN VIH dans les spermatozoïdes n'est plus nécessaire, ce qui facilitera la prise en charge des hommes ayant des paramètres spermatiques très altérés ;
- la recherche de VHC dans le liquide séminal et dans la fraction de spermatozoïdes chez les hommes infectés par ce virus n'est plus nécessaire ;
- des patients ayant un taux de CD4 inférieur à 200/mm³ peuvent être pris en charge à titre exceptionnel, à condition qu'ils soient asymptomatiques, que leur état soit stable et que leur charge virale soit indétectable.

Dans les cas particuliers d'absence de spermatozoïdes dans l'éjaculat, après un bilan andrologique précis, on peut proposer dans le cadre d'un protocole de recherche clinique une exploration chirurgicale avec un éventuel prélèvement de spermatozoïdes dans l'épididyme ou le testicule. Un arbre décisionnel a été récemment publié, et un protocole de recherche clinique est actuellement en cours [9]. En cas d'oligospermie extrême, après un bilan andrologique précis, l'équipe évaluera au cas par cas la possibilité d'une prise en charge adaptée et en discutera avec le couple.

Les actes de virologie devraient être inscrits à la nomenclature (B240) avant la fin de l'année 2008.

On recommande un accompagnement psychologique pour les couples demandeurs d'une AMP, qu'ils puissent ou non être pris en charge dans ce cadre.

Prise en charge des différentes situations virologiques

VIH-1

Lorsque c'est l'homme qui est infecté, l'AMP ne requiert pas a priori d'attitude thérapeutique particulière vis-à-vis du VIH. La sélection des spermatozoïdes est effectuée avant les tentatives. Une partie de l'échantillon fait l'objet d'une analyse virologique (recherche de VIH dans le liquide séminal et, si nécessaire, dans la fraction finale de spermatozoïdes), le reste est congelé et pourra être utilisé si la recherche de virus est négative. Cependant, une charge virale trop élevée dans le plasma séminal peut contre-indiquer l'AMP. Les causes de cette situation doivent alors être analysées et des attitudes de correction mises en place : traitement des infections génitales, mise en route ou optimisation du traitement antirétroviral le temps de congeler les échantillons spermatiques nécessaires à la réalisation de l'AMP dans des conditions virologiques sûres. Lorsque c'est la femme qui est infectée, le traitement antirétroviral doit être compatible au moment de l'AMP avec la future grossesse. Une attention particulière doit être apportée au contrôle virologique de l'infection afin de limiter le risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant en cours de grossesse. En cas de résistance aux traitements antirétroviraux, le double risque, de ne pas protéger au mieux l'enfant et de lui transmettre un virus résistant, doit être pris en compte dans l'évaluation du projet.

Co-infections par les virus des hépatites B ou C

La recherche d'une co-infection par les virus des hépatites B et C doit être systématique.

L'apport de l'hépatologue est essentiel pour assurer le suivi de la personne infectée, contribuer aux décisions sur l'autorisation de l'AMP, organiser la chronologie entre le traitement antiviral et les prélèvements de sperme, prévoir les risques pour une grossesse, informer le couple sur les risques de transmission à l'enfant, organiser les vaccinations et le dépistage intrafamilial. Avant l'AMP, l'évaluation de la maladie hépatique doit être attentive.

Pour le VHB, il faut vacciner le partenaire et prévoir la sérovaccination de l'enfant à la naissance.

Pour le VHC, l'indication d'un traitement est à mettre en balance avec le projet d'enfant dans la mesure où il le retarde (*voir plus haut*). Chez l'homme co-infecté, la conservation de sperme préalable à la mise en route du traitement en cas de projet d'enfant du couple peut être envisagée.

Cas du VIH-2

Il n'y a actuellement aucune donnée publiée sur la présence du VIH-2 dans le sperme et sur l'efficacité des techniques de séparation du sperme pour éliminer les particules virales des fractions de spermatozoïdes utilisées pour l'AMP. C'est pourquoi les recherches de VIH-2 dans le sang et dans le sperme des couples dont l'un ou les deux membres sont infectés par le VIH-2 doivent être réalisées au laboratoire de référence du VIH-2 (laboratoire de Virologie, hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris). Compte tenu du petit nombre de cas et de données disponibles, l'intérêt de colliger les données du suivi biologique et de la prise en charge dans l'étude de cohorte nationale VIH-2 de l'ANRS est rappelé. Cependant, l'AMP peut être réalisée dans tout centre pratiquant l'AMP à risque viral VIH.

Cas où les deux partenaires sont infectés par le VIH

Le risque de surcontamination entre deux partenaires peut justifier le recours à l'AMP si le couple a des rapports sexuels systématiquement protégés et souhaite avoir un enfant.

Les conditions de prise en charge de ces couples cumulent les exigences détaillées pour les situations où seulement l'un des membres du couple est infecté.

Points forts sur le dépistage

- Il existe une obligation de proposer systématiquement à toute femme enceinte le dépistage du VIH, qui ne sera réalisé qu'avec son consentement.
- Le dépistage chez les futurs pères est trop peu réalisé, et sa promotion doit être améliorée.

Le groupe d'experts recommande (AIIa) :

- de proposer un contrôle sérologique à la consultation du 6^e mois de grossesse aux femmes séronégatives exposées à un risque viral, en particulier si le partenaire est séropositif pour le VIH ou de statut inconnu pour le VIH ;
- de proposer un test rapide chez toute femme enceinte dont le statut VIH est inconnu à l'arrivée en salle de travail ;
- de proposer un test de dépistage VIH à tous les futurs pères.

Points forts sur le désir d'enfant

- Les personnes infectées par le VIH doivent pouvoir exprimer leur désir légitime d'enfant et recevoir des informations et une aide à la prise de décisions.
- L'information complète du partenaire est un point essentiel.
- La fertilité féminine diminue avec l'âge, notamment en cas d'infection par le VIH, ce qui justifie de ne pas retarder l'évaluation et la prise en charge chez les femmes après 35 ans.
- Lorsque l'homme est infecté par le VIH, l'AMP permet d'assurer la prévention optimale du risque de transmission.

- Il n'y a pas de situation dans laquelle on peut affirmer, dans l'état actuel des connaissances, que le risque de transmission sexuelle du VIH est négligeable. Certains médecins préconisent la procréation naturelle en cas de charge virale plasmatique indétectable au long cours chez l'homme infecté, ayant un pronostic de fertilité favorable et en l'absence d'IST associée chez les deux partenaires ; mais cette approche n'est pas évaluée.

Le groupe d'experts recommande :

- d'adresser les personnes qui souhaitent procréer à une consultation préconceptionnelle spécialisée (BIII) ;
- de conseiller et d'expliquer l'auto-insémination chez la femme infectée par le VIH pour prévenir l'infection d'un partenaire séronégatif (BIII) ;
- de choisir les antirétroviraux compatibles avec une grossesse lorsqu'une femme infectée a un projet d'enfant (BIIa) ;
- d'orienter vers l'AMP les couples dont l'homme est infecté et qui désirent un enfant (Alla).
- lorsque le couple dûment informé ne souhaite pas avoir recours à l'AMP, le suivi médical avec une évaluation précise de la situation du couple peut déboucher sur une aide à la réduction des risques au cas par cas ; cela ne constitue pas une alternative validée à l'AMP pour la prévention des risques de transmission sexuelle.

Points forts sur la grossesse

- Chez une femme infectée par le VIH, la grossesse est à risque et nécessite un traitement et une prise en charge multidisciplinaire.
- Le traitement préventif de la transmission mère-enfant (TME) a deux objectifs : obtenir une charge virale maternelle indétectable dans le 3^e trimestre et limiter les toxicités chez la mère et chez l'enfant, tout en préservant l'avenir thérapeutique de la mère.
- Le risque de TME du VIH-1 est de 0,3 p. 100 lorsque la charge virale maternelle à l'accouchement est inférieure à 50 copies/ml.
- Chez les femmes traitées pendant la grossesse, les principales causes d'échec de la prévention sont : une charge virale maternelle élevée au dernier trimestre et à l'accouchement et une durée brève du traitement.
- L'observance est en général bonne chez les femmes enceintes, mais les défauts de suivi et d'observance sont la première cause d'échec de la prévention aujourd'hui.
- La toxicité des antirétroviraux pris pendant la grossesse reste une préoccupation importante, et la vigilance est recommandée pour les plus récents.

Le groupe d'experts recommande :

- d'informer la femme et, autant que possible, le père de l'enfant du rapport bénéfices/risques du traitement préventif de la TME (AIII) ;
- de poursuivre, chez une femme traitée avant sa grossesse, un traitement antirétroviral efficace et bien toléré, sauf s'il comporte un médicament contre-indiqué ou déconseillé (AIII). Dans la mesure du possible (résistance, tolérance, pathologies associées), les antirétroviraux seront choisis parmi ceux préconisés en première intention chez la femme enceinte ;

- de débiter le traitement pour la prévention de la TME à la fin du 2^e trimestre (vers 26 semaines d'aménorrhée), voire plus précocement en cas de charge virale élevée ou de facteur de risque accru d'accouchement prématuré (BIIa) ;
- d'utiliser, sauf cas particulier, une trithérapie associant deux INTI et un IP/r (AIIa), en privilégiant zidovudine et lamivudine (AIIa) et, parmi les IP/r, ceux pour lesquels le recul est le plus long ;
- de contre-indiquer : a) l'efavirenz (risque malformatif) ; b) l'initiation de la névirapine au long cours (risques immuno-allergiques) ; c) l'association stavudine et didanosine (risque d'acidose lactique chez la mère) (AIIa) ;
- de favoriser l'observance par un suivi attentif et, si besoin pour des femmes en difficulté, de promouvoir un soutien psychosocial, l'intervention de médiateurs, voire l'hospitalisation classique ou l'HAD obstétricale (AIII) ;
- de déclarer à la pharmacovigilance les expositions périnatales aux antirétroviraux les plus récents (AIII) ;
- de ne pas pratiquer de césarienne systématique lorsque la femme reçoit une multithérapie ayant permis d'obtenir une charge virale indétectable à la fin du 8^e mois (BIIa) ; la césarienne programmée reste conseillée en cas d'indication obstétricale ou de charge virale supérieure à 400 copies/ml) ;
- de solliciter un hépatologue pour la prise en charge thérapeutique des co-infections par le VHC ou le VHB (AIII) ;
- de s'assurer de la poursuite du suivi de l'infection par le VIH et du suivi gynécologique des femmes au décours et à distance de l'accouchement (III).

Points forts sur l'enfant né d'une mère infectée par le VIH

- Le diagnostic précoce se fait par PCR ADN VIH-1 ou par PCR ARN VIH-1.
- L'absence de transmission mère-enfant peut être affirmée après deux prélèvements négatifs par PCR dont un prélevé au moins 1 mois après l'arrêt du traitement prophylactique de l'enfant, quelle que soit la durée effective du traitement.

Le groupe d'experts recommande :

- un traitement post-natal prophylactique par la zidovudine pendant 4 à 6 semaines ;
- l'intensification du traitement post-natal dès la naissance, dans les cas suivants : a) si la mère n'a pas reçu de traitement durant la grossesse (AIIa) ; b) si la prise en charge ou la mise en route du traitement de la mère est tardive (BIIa) ; c) si la charge virale maternelle plasmatique reste élevée (> 1 000 copies/ml) à l'accouchement malgré un traitement (BIIa) ;
- dans tous les cas, ou en cas de doute sur une indication, de prendre l'avis d'un centre de référence ;
- en cas d'intensification du traitement prophylactique chez le nouveau-né à terme, l'association zidovudine, lamivudine et lopinavir/r pendant 4 à 6 semaines, ou zidovudine, lamivudine et névirapine monodose chez le prématuré (BIII) ;
- l'évaluation prospective nationale des pratiques d'intensification du traitement post-natal (AIII) ;
- l'hospitalisation prolongée du nouveau-né en cas de multithérapie (AIII) ;
- la prise en compte des éventuelles résistances du virus maternel (BIIb), notamment si la réplication virale n'est pas contrôlée chez la mère ;

- la contre-indication stricte de l'allaitement maternel (AI) ;
- le respect du calendrier vaccinal, excepté le BCG qui est reporté au moment où le diagnostic de non-infection est posé ;
- l'abandon de la prévention systématique par le TMP-SMZ dans l'attente du diagnostic (BIII).

Points forts sur l'aide médicale à la procréation

- Lorsque l'homme, la femme ou les deux sont infectés par le VIH, l'AMP répond à deux objectifs : a) permettre au couple de procréer sans renoncer aux méthodes de protection contre la transmission du VIH ; b) traiter une infertilité du couple.
- Lorsque l'AMP est utilisée pour un homme séropositif, aucune contamination n'a été rapportée chez la femme ou chez l'enfant à ce jour.
- Recourir à l'AMP dans le contexte de l'infection par le VIH impose les mêmes délais et les mêmes règles et contraintes que pour un couple infertile.
- Lorsque l'AMP est possible, environ un couple sur deux peut espérer avoir un enfant.
- La fertilité de la femme infectée par le VIH baisse rapidement à partir de 35 ans.
- Le traitement antirétroviral préalable de l'homme ou de la femme n'est pas requis de façon systématique pour l'AMP.
- L'Agence de la biomédecine a récemment actualisé les règles de bonnes pratiques d'AMP en contexte viral.

Le groupe d'experts recommande que :

- les centres d'AMP accueillant des couples avec infection par le VIH leur proposent toutes les techniques d'AMP disponibles (que l'homme, la femme ou les deux soient infectés) sans discrimination, comme cela est la règle pour la prise en charge des couples inféconds (AIII) ;
- la situation des couples ne bénéficiant pas de l'assurance maladie ou de documents attestant de leur présence régulière sur le territoire français soit examinée au cas par cas, sans que leur situation administrative constitue un obstacle a priori, en conservant comme objectif prioritaire la réduction du risque de transmission de l'infection par le VIH au conjoint et à l'enfant ;
- l'évaluation de cette activité soit poursuivie, la recherche clinique devant être développée, notamment dans le but d'améliorer l'efficacité de la prise en charge.

BIBLIOGRAPHIE

1. CHOU R, SMITS AK, HUFFMAN LH et al. Prenatal screening for HIV : a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2005, 143 : 38-54.
2. MACASSA E, BURGARD M, VEBER F et al. Characteristics of HIV infected HIV children recently diagnosed in Paris, France. *Eur J Pediatr*, 2006, 165 : 684-687.
3. PATTERSON KB, LEONE PA, FISCUS SA et al. Frequent detection of acute HIV infection in pregnant women. *AIDS*, 2007, 21 : 2303-2308.

4. JAMIESON DJ, COHEN MH, MAUPIN R et al. Rapid human immunodeficiency virus-1 testing on labor and delivery in 17 US hospitals : the MIRIAD experience. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, *197* (Suppl.) : S72-S82.
5. OHL J, PARTISANI M, WITTEMER C et al. Encouraging results despite complexity of multidisciplinary care of HIV-infected women using assisted reproduction techniques. *Hum Reprod*, 2005, *20* : 3136-3140.
6. BARREIRO P, CASTILLA JA, LABARGA P et al. Is natural conception a valid option for HIV-serodiscordant couples ? *Hum Reprod*, 2007, *22* : 2353-2358.
7. COHEN MS, KASHUBA AD. Antiretroviral therapy for prevention of HIV infection : new clues from an animal model. *PLoS Med*, 2008, *5* : e30.
8. ZHANG H, DORNADULA G, BEUMONT M et al. Human immunodeficiency virus type 1 in the semen of men receiving highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med*, 1998, *339* : 1803-1809.
9. BUJAN L, DAUDIN M, MOINARD N et al. Azoospermic HIV-1 infected patients wishing to have children : proposed strategy to reduce HIV-1 transmission risk during sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection : case report. *Hum Reprod*, 2007, *22* : 2377-2381.
10. WARSZAWSKI J, TUBIANA R, LE CHENADEC J et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS*, 2008, *22* : 289-299.
11. EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2005, *40* : 458-465.
12. INTERNATIONAL PERINATAL HIV GROUP. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 : a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med*, 1999, *340* : 977-987.
13. PUBLIC HEALTH SERVICE TASK FORCE RECOMMENDATIONS. Use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. <http://www.AIDSinfo.nih.gov/guidelines/>.
14. WATTS DH, BALASUBRAMANIAN R, MAUPIN RT Jr et al. Maternal toxicity and pregnancy complications in human immunodeficiency virus-infected women receiving antiretroviral therapy : PACTG 316. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, *190* : 506.
15. KOURTIS AP, SCHMID CH, JAMIESON DJ et al. Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery : a meta-analysis. *AIDS*, 2007, *21* : 607-615.
16. LE CHENADEC J, MAYAUX MJ, GUIHENNEUC-JOUYAUX C et al. Perinatal antiretroviral treatment and hematopoiesis in HIV-uninfected infants. *AIDS*, 2003, *17* : 2053-2061.
17. DIVI RL, LEONARD SL, KUO MM et al. Transplacentally exposed human and monkey newborn infants show similar evidence of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity. *Environ Mol Mutagen*, 2007, *48* : 201-209.
18. BLANCHE S, TARDIEU M, BENHAMMOU V et al. Mitochondrial dysfunction following perinatal exposure to nucleoside analogues. *AIDS*, 2006, *20* : 1685-1690.
19. BROGLY SB, YLITALO N, MOFENSON LM et al. In utero nucleoside reverse transcriptase inhibitor exposure and signs of possible mitochondrial dysfunction in HIV-uninfected children *AIDS*, 2007, *21* : 929-938.
20. PETROPOULOU F, MOSTROU G, OLIVERO A et al. Long-term mitochondrial toxicity in HIV uninfected infants born to HIV-infected mothers. *J AIDS*, 2003, *33* : 175-183.
21. SENDA S, BLANCHE S, COSTAGLIOLA D et al. Altered heterochromatin organization after perinatal exposure to zidovudine. *Antivir Ther*, 2007, *12* : 179-187.
22. ESCOBAR PA, OLIVERO OA, WADE NA et al. Genotoxicity assessed by the comet and GPA assays following in vitro exposure of human lymphoblastoid cells (H9) or perinatal exposure of mother-child pairs to AZT or AZT-3TC. *Environ Mol Mutagen*, 2007, *48* : 330-343.
23. GUAY LA, MUSOKE P, FLEMING T et al. Intrapartum and neonatal singledose névirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda : HIVNET 012 randomised trial. *Lancet*, 1999, *354* : 795-802.
24. DORENBAUM A, CUNNINGHAM CK, GELBER RD et al. Two-dose intrapartum/newborn névirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission : a randomized trial. *JAMA*, 2002, *288* : 189-198.
25. CECCALDI PF, FERREIRA C, GAVARD L et al. Placental transfer of enfuvirtide in the ex vivo human placenta perfusion model. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, *198* : 433.
26. IOANNIDIS JP, ABRAMS EJ, AMMANN A et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads < 1 000 copies/ml. *J Infect Dis*, 2001, *183* : 539-545.
27. EASTMAN PS, SHAPIRO DE, COOMBS RW et al. Maternal viral genotypic zidovudine resistance and infrequent failure of zidovudine therapy to prevent perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis*, 2001, *183* : 1033-1038.

- ciency virus type 1 in pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076. *J Infect Dis*, 1998, *177* : 557-564.
28. MANDELBROT L, LANDREAU-MASCARO A, REKACEWICZ C et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA*, 2001, *285* : 2083-2093.
 29. O'DONOVAN D, ARIYOSHI K, MILLIGAN P et al. Maternal plasma viral RNA levels determine marked differences in mother-to-child transmission rates of HIV-1 and HIV-2 in the Gambia. *AIDS*, 2000, *14* : 441-448.
 30. JASSERON C, BURGARD M, TEGLAS JP et al. Mother-to-child transmission of HIV-2 : the French ANRS Perinatal Cohort EPF-CO1/11. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2008, February 3-6, 2008, Boston, USA, paper # 665.
 31. MANDELBROT L, JASSERON C, EKOUKOU D et al. Amniocentesis and mother-to-child HIV transmission : the French ANRS EPF Cohort CO1/11. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2008, February 3-6, 2008, Boston, USA, paper # 654.
 32. STEK AM, MIROCHNICK M, CAPPARELLI E et al. Reduced lopinavir exposure during pregnancy. *AIDS*, 2006, *20* : 1931-1939.
 33. LEMLY D, MANDELBROT L, MEIER F et al. Factors related to medical appointment attendance after childbirth among HIV-infected women in the Paris region. *AIDS Care*, 2007, *19* : 346-354.
 34. GRAY GE, URBAN M, CHERSICH MF et al. A randomized trial of two postexposure prophylaxis regimens to reduce mother-to-child HIV-1 transmission in infants of untreated mothers. *AIDS*, 2005, *19* : 1289-1297.
 35. MIROCHNICK M, STEK A, ACEVEDO M et al. Safety and pharmacokinetics of nelfinavir coadministered with zidovudine and lamivudine in infants during the first 6 weeks of life. *J AIDS*, 2005, *39* : 189-194.
 36. MOODLEY D, PILLAY K, NAIDOO K et al. Pharmacokinetics of zidovudine and lamivudine in neonates following coadministration of oral doses every 12 hours. *J Clin Pharmacol*, 2001, *41* : 732-741.
 37. NDUATI R, JOHN G, MBORI-NGACHA D et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1 : a randomized clinical trial. *JAMA*, 2000, *283* : 1167-1174.
 38. PRESTEL T, MEIER-OEHLKE A, COLLECTIF INTERASSOCIATIF TRT-5. L'assistance médicale à la procréation dans le contexte du VIH : point de vue des patients et de leurs associations. *Gynécol Obstét Fertil*, 2007, *35* : 912-916.
 39. TUBIANA R et le groupe multidisciplinaire AMP à risque viral de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. L'assistance médicale à la procréation dans le contexte du VIH : point de vue de l'infectiologue. *Gynécol Obstét Fertil*, 2007, *35* : 1030-1034.
 40. BUJAN L, DAUDIN M, MATSUDA T et al. Factors of intermittent HIV-1 excretion in semen and efficiency of sperm processing in obtaining spermatozoa without HIV-1 genomes. *AIDS*, 2004, *18* : 757-766.
 41. LERUEZ-VILLE M, DULIOUST E, COSTABLIOLA D et al. Decrease in HIV-1 seminal shedding in men receiving highly active antiretroviral therapy : an 18 month longitudinal study (ANRS EP012). *AIDS*, 2002, *16* : 486-488.
 42. GHOSN J, VIARD JP, KATLAMA C et al. Evidence of genotypic resistance diversity of archived and circulating viral strains in blood and semen of pre-treated HIV-infected men. *AIDS*, 2004, *18* : 447-457.
 43. BRIAT A, DULIOUST E, GALIMAND J et al. HCV in the semen of HIV-1 co-infected men : prevalence and origin (ANRS HC EP 09 and AP HP BINECO). *AIDS*, 2005, *19* : 1827-1835.
 44. HADCHOUEL M, SCOTTO J, HURET JL et al. Presence of HBV DNA in spermatozoa : a possible vertical transmission of HBV via the germ line. *J Med Virol*, 1985, *16* : 61-66.
 45. PASQUIER C, ANDERSON D, ANDREUTTI-ZAUGG C et al. Multicentric quality control of the detection of HIV-1 genome in semen before medically assisted procreation. *J Med Virol*, 2006, *78* : 877-882.
 46. BUJAN L, HOLLANDER L, COUDERT M et al. Safety and efficacy of sperm washing in HIV-1-serodiscordant couples where the male is infected : results from the European CREATHe network. *AIDS*, 2007, *21* : 1909-1914.
 47. SCAVALLI CP, MANDELBROT L, BERREBI A et al. Twin pregnancy as a risk factor for mother-to-child transmission of HIV-1 : trends over 20 years. *AIDS*, 2007, *21* : 993-1002.

9

Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH

(La prise en charge du nouveau-né avant le diagnostic d'infection et le suivi de l'enfant non infecté par le VIH sont traités dans le chapitre 8.)

Le nombre d'enfants infectés par le VIH vivant en France est estimé à environ 1 500. À titre de comparaison, l'OMS estime que près de 2 000 enfants sont contaminés chaque jour dans le monde, principalement en Afrique subsaharienne. Grâce au traitement préventif de la transmission mère-enfant durant la grossesse, pas plus de 10 à 20 nouveau-nés infectés sont diagnostiqués chaque année en France ces dernières années, auxquels il faut toutefois ajouter les enfants nés en pays de forte endémie récemment arrivés en France. Une étude réalisée entre 2000 et 2005 dans un centre parisien a montré que les enfants migrants sont parfois diagnostiqués à un stade avancé de l'infection, malgré un séjour en France pouvant remonter à plusieurs années [1]. Un effort de sensibilisation des pédiatres et généralistes à la pratique du dépistage chez l'enfant est donc souhaitable. Il est important de signaler le dénuement social, psychologique et administratif de nombreuses familles concernées – d'origine africaine pour la plupart –, justifiant le recours à un accompagnement multidisciplinaire. À ces enfants infectés en période périnatale s'ajoutent une centaine d'adolescents infectés annuellement par voie sexuelle et suivis pour la plupart en médecine adulte.

La complexité du traitement, l'évolution rapide des connaissances et le faible nombre d'enfants infectés en France imposent que le suivi thérapeutique se fasse dans un centre spécialisé.

S'il existe quelques particularités pédiatriques d'utilisation des antiviraux, les objectifs généraux sont les mêmes que chez l'adulte, notamment en termes d'objectif d'une charge virale plasmatique qui doit être indétectable durablement. L'essentiel des connaissances reste extrapolé de l'expérience du traitement des adultes, qu'il importe donc de bien connaître avant de prendre en charge un enfant. Des progrès indéniables ont été faits ces dernières années dans la mise à disposition de formes pédiatriques des antiviraux. La plupart d'entre eux – mais pas tous – sont désormais disponibles sous formes buvables. D'importants efforts doivent toutefois encore être faits par l'industrie pharmaceutique : certaines suspensions buvables sont d'un goût exécrable et/ou d'un volume à ingérer trop important, les comprimés ou gélules n'ont le plus souvent qu'une formulation unique, non sécable, inadaptée à l'enfant, tant dans la dose administrée qu'en raison de la difficulté d'ingestion. Enfin, le délai légitime entre l'obtention de l'AMM pour l'adulte et son extension à l'enfant est parfois beaucoup trop long, obligeant à des prescriptions hors AMM fondées sur des données de pharmacocinétique et de tolérance insuffisantes. Depuis le précédent rapport, quelques données de pharmacocinétique et de tolérance complémentaires sont disponibles pour le lopinavir/r [2-4], le nelfinavir [5-7], l'indinavir [8], le ténofovir [9-13], la lamivudine [14], l'abacavir [15], la stavudine [16], l'efavirenz [17-21], l'enfuvirtide [22]. Une

seule est disponible pour l'atazanavir [23] alors que cette molécule a une AMM pour l'adulte depuis 2004. Aucune donnée n'est publiée à ce jour pour le darunavir et le raltégravir, pourtant récemment approuvés chez l'adulte (*voir* Annexe 1 : les différentes molécules utilisables chez l'enfant : formes galéniques, statut AMM et doses).

PROFIL ÉVOLUTIF DE L'INFECTION DE L'ENFANT

La maladie de l'enfant est d'évolution bimodale : en l'absence de traitement, environ 15 p. 100 des enfants infectés développent une forme évolutive précoce et sévère, souvent associée à une encéphalopathie (IIa). Les autres enfants ont un profil évolutif peu différent de celui de l'adulte, avec un risque cumulatif de Sida de l'ordre de 4 à 5 p. 100 par an (IIa). Comme chez l'adulte, une proportion significative d'enfants ont une infection lentement évolutive. Avant l'ère des antirétroviraux, la proportion d'enfants dont les CD4 restaient constamment supérieurs à 15 p. 100 était de l'ordre de 30 p. 100 à l'âge de 7 ans et de 15 p. 100 à 10 ans dans l'enquête périnatale française (EPF) [24]. Les données concernant le profil évolutif des enfants récemment infectés, en dépit de l'utilisation de la prophylaxie antirétrovirale durant la grossesse, sont discordantes. Un profil évolutif plus sévère est signalé dans certaines cohortes mais non retrouvé dans d'autres [25]. La classification CDC utilisée en pédiatrie est détaillée en annexe 2.

GÉNÉRALITÉS SUR LE TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL EN PÉDIATRIE

L'objectif général du traitement chez l'enfant est le même que chez l'adulte : la réduction durable de la charge virale au-dessous des seuils de détection, seul garant de l'absence de sélection de mutation de résistance et d'une efficacité virologique, immunologique et clinique à long terme. En l'état actuel des connaissances, le traitement est maintenu le plus longtemps possible, sous réserve de sa bonne tolérance et de l'adhésion de l'enfant et de sa famille. Malgré les difficultés à faire accepter à un enfant une multithérapie antirétrovirale sur une longue durée et les quelques divergences entre les différentes recommandations internationales, la baisse de la mortalité et de la morbidité de l'infection est majeure. Celle-ci a pu être mesurée dans différents registres ou cohortes où la mortalité des enfants infectés correctement traités est devenue quasi nulle depuis 2 à 3 ans, au moins dans les pays industrialisés (IIa) [26, 27]. Depuis le précédent rapport, plusieurs études ont pleinement confirmé ce bénéfice [28-35]. Les premières évaluations thérapeutiques chez l'enfant montraient une proportion importante d'enfants ayant une suppression insuffisante de la répllication virale plasmatique par rapport à l'adulte [36]. Les difficultés d'adhésion à des associations médicamenteuses complexes et parfois mal tolérées étaient à l'origine de la plupart de ces résultats virologiques insuffisants. Une utilisation à des doses suboptimales de certaines molécules, par méconnaissance de leur pharmacologie pédiatrique, pouvait être aussi à l'origine d'une partie de ces échecs virologiques. Le risque majeur de cette répllication résiduelle est, comme chez l'adulte, l'émergence de résistance virale dont l'incidence en pédiatrie commence à être évaluée dans des grandes séries [37, 38]. Les premiers résultats publiés reflétaient une expérience déjà ancienne qui ne correspond plus à celle actuellement constatée dans les centres spécialisés. Des données récentes suggèrent en effet une amélioration très substantielle des résultats virologiques ces dernières années, tant pour les enfants dont le traitement a été initié récemment que pour les enfants traités depuis longtemps par plusieurs lignes thérapeutiques successives. La proportion d'enfants

ayant une charge virale plasmatique indétectable sous traitement est désormais similaire à celle observée chez l'adulte. Une meilleure connaissance des molécules, de leur biodisponibilité chez l'enfant, de leurs effets secondaires, la mise à disposition de molécules plus puissantes et surtout un meilleur accompagnement de l'enfant et de sa famille aux différentes phases du traitement – en résumé une meilleure prescription – rendent compte de ces progrès.

NÉCESSITÉ D'UNE ÉVALUATION À TRÈS LONG TERME

La quasi-disparition de la morbidité et de la mortalité secondaire au déficit immunitaire sous traitement antirétroviral montre bien que la correction ou la prévention de la baisse du taux de lymphocytes CD4 est un objectif réalisable dans la plupart des cas. La principale question est désormais centrée sur l'efficacité à long terme de ces traitements ainsi que sur leur impact bénéfique ou délétère sur les nombreux organes ou systèmes cellulaires (cerveau, rein, foie, os, endothélium vasculaire...) concernés par les effets directs ou indirects de l'infection. Cette évaluation devra parallèlement prendre en compte la toxicité des antiviraux, jusqu'à présent uniquement évaluée sur de courtes périodes de temps. Cette réflexion, commune à celle de la médecine adulte, devra tenir compte des spécificités d'un organisme en développement. La participation des adolescents et jeunes adultes aux différents protocoles de recherche en cours est encouragée.

STRATÉGIES D'UTILISATION DES ANTIRÉTROVIRAUX CHEZ L'ENFANT ET SUIVI DES ENFANTS INFECTÉS PAR LE VIH

Mise au traitement antirétroviral initial

En dehors des études de pharmacologie, les données disponibles en pédiatrie sont, pour la plupart, des analyses observationnelles non comparatives résumant l'expérience d'un centre, d'un réseau ou l'expérience acquise autour d'une molécule ou d'une association [39-47]. À l'exception notable d'une étude récemment présentée (en cours de publication) concernant le traitement précoce des nouveau-nés infectés (*voir plus loin*), aucune des études pédiatriques publiées ces deux dernières années n'apporte aujourd'hui un niveau de preuve suffisant (1a) pour recommander un choix de molécules, le moment optimal de début de traitement, d'arrêt ou de changement. Pour des raisons évidentes, ces études contrôlées comparatives à large échelle sont rares, longues à mener, et leurs résultats sont parfois obsolètes au moment de leurs publications. L'utilisation des antirétroviraux chez l'enfant reste donc largement extrapolée des résultats observés chez l'adulte, indissociables de la pratique pédiatrique. Le seul aspect très spécifique est celui de la prise en charge thérapeutique de la forme précoce et sévère avec encéphalopathie et de sa prévention par un traitement antirétroviral systématique précoce.

Enfant de plus de 12 mois

Lorsque l'enfant est symptomatique, le traitement antirétroviral est recommandé, quel que soit le niveau des paramètres immunovirologiques (stades B et C de la classification CDC).

Chez l'enfant asymptomatique, comme chez l'adulte, l'évaluation pronostique et la décision thérapeutique sont basées sur la mesure du taux de lymphocytes CD4 et de la charge

virale. Chez l'enfant, le taux de lymphocytes CD4 est généralement exprimé en pourcentage du nombre total de lymphocytes, en raison des variations physiologiques du nombre de lymphocytes avec l'âge. Quelques discordances entre pourcentage et valeurs absolues du taux de CD4 (pourcentage élevé dans le contexte d'une lymphopénie ou l'inverse) incitent à considérer les deux expressions de ce paramètre et à se fonder sur le moins bon des deux en cas de discordance (III). Une importante méta-analyse a apporté des données précises sur le risque évolutif attaché à différents niveaux de CD4 ou de charge virale en fonction de l'âge (IIa) [48]. Elle confirme que les seuils de risque d'une infection opportuniste sont plus élevés dans les premières années de vie : ainsi, le risque de Sida à 12 mois devient significatif pour des valeurs de CD4 inférieures à 15 p. 100 pour les plus de 5 ans, 20 p. 100 pour les 2-5 ans, 30 p. 100 pour les 1-2 ans et 35 p. 100 pour les moins d'un an. Cette différence est aussi constatée pour la charge virale plasmatique : celle-ci est prédictive d'un risque significatif de Sida à 12 mois à partir de 4,5 log pour les plus de 2 ans mais les valeurs les plus basses restent associées à un risque pour les moins de deux ans. Certaines limites et biais de cette étude doivent atténuer son application à la lettre dans des recommandations de mise sous traitement antiviral. L'interprétation de la valeur prédictive de ces deux paramètres doit être fondée sur plusieurs tests et sur un profil évolutif plutôt que sur une seule valeur. La recherche de nouveaux marqueurs prédictifs en pédiatrie doit être poursuivie, surtout chez le très jeune enfant.

Les seuils de CD4 en deçà desquels un traitement antirétroviral est formellement recommandé ont été légèrement relevés par rapport aux dernières recommandations 2006. Aucune évaluation comparative de la spécificité ni de la sensibilité de ces différents seuils n'est encore disponible en pédiatrie. Cette propension à initier un traitement plus tôt dans la vie d'un enfant encore asymptomatique et n'ayant que des perturbations immunitaires modestes témoigne d'une plus grande facilité de maniement de ces traitements et la constatation – non formellement argumentée – du mieux-être général des enfants traités précocement. Elle est aussi largement influencée par les données récentes issues de l'expérience chez l'adulte. Ainsi, le seuil de CD4 proposé pour une indication de traitement est désormais de 25 p. 100 pour les enfants de 1 à 3 ans et de 20 p. 100 pour les enfants de plus de 3 ans. La qualité de la reconstitution immunitaire sous traitement selon l'âge ou le taux initial de CD4 est discordante selon les études (IIa) [49-52].

Enfant de moins de 12 mois

Le problème majeur est ici d'éviter le développement d'une forme précoce et sévère de l'infection. Chez le nouveau-né infecté, la réplication virale initiale atteint en quelques semaines des valeurs parfois très élevées ($> 10^7$ copies d'ARN VIH/ml) avec une décroissance nettement plus lente que chez l'adulte en primo-infection. Les enfants atteints d'une forme précoce et sévère ont en moyenne des charges virales plus élevées dans les premières semaines et mois de vie, mais la grande dispersion des valeurs rend l'analyse individuelle difficile. Les résultats virologiques à la naissance, (PCR ADN positive avant J7 ; ARN VIH plasmatique supérieur à 10^6 /ml), des CD4 inférieurs à 30 p. 100, la présence de signes cliniques chez l'enfant dès la naissance (hépatosplénomégalie, adénopathie) et une co-infection à CMV, ainsi que le stade avancé de la maladie maternelle sont associés à un risque plus élevé d'évolution précoce et sévère (IIa). Plusieurs études observationnelles ont mis en évidence un bénéfice du traitement antirétroviral précoce avant l'âge de 3 à 6 mois sur le risque d'évolution précoce et sévère, encéphalopathie incluse [53-58]. Ce bénéfice a récemment été démontré formellement dans un essai contrôlé mené en Afrique du Sud (essai « CHER » en cours de publication). Dans cet essai majeur, le traitement systématique des nourrissons infectés, par opposition au traitement guidé par le développement de la symptomatologie ou la baisse des CD4, est associé à une réduction très significative de la morbidité et de la mortalité. Le taux très élevé de morbidité et de mortalité constaté dans le contexte africain en l'absence de traitement limite toutefois l'application intégrale de ce concept dans les pays du Nord. Le bénéfice d'une multithérapie précoce

pour les 15 à 20 p. 100 de nourrissons à risque de forme sévère est en effet à mettre en balance avec les inconvénients potentiels d'une multithérapie précoce pour la majorité des nourrissons dont l'évolution de l'infection sera plus lente. En termes de rapport bénéfices/risques, à cet âge de la vie, les difficultés thérapeutiques sont maximales, compte tenu du manque d'information sur la pharmacocinétique et la tolérance des molécules antirétrovirales. En outre, la plupart des nourrissons infectés naissent aujourd'hui de parents vivants dans des conditions de grande précarité matérielle, psychologique et administrative, le plus souvent responsables de l'échec de la prophylaxie maternelle. Si ces grandes difficultés ne doivent pas influencer la décision d'un traitement, elles en compliquent singulièrement la mise en œuvre, imposant un accompagnement social intensif et souvent une administration médicamenteuse très encadrée, sous peine d'échec assuré. Les meilleures tolérance, efficacité et utilisation des molécules aujourd'hui disponibles, la meilleure prévention du risque d'acquisition des résistances sont des arguments pour encourager la mise en place d'un traitement systématique des nouveau-nés infectés. L'option d'un traitement différé reste toutefois ouverte, sous stricte surveillance et supervision d'un centre expérimenté et en l'absence de facteurs de risque d'apparition d'une forme précoce et sévère. Une fois initié, la durée de ce traitement précoce n'est pas établie. Les conséquences d'un arrêt après 12 mois sont en cours d'évaluation dans la deuxième partie de l'essai CHER. Il est important de noter que la mise sous traitement précoce des enfants infectés oblige à recourir, dès la première ligne thérapeutique, à des molécules ne disposant pas d'AMM pour les nourrissons.

Indications thérapeutiques

Elles sont résumées dans l'encadré.

Enfant de plus de 12 mois

- Enfant symptomatique au stade B ou C et/ou CD4 inférieurs à 25 p. 100 de 1 à 3 ans ou inférieurs 20 p. 100 au-delà de 3 ans : traitement antirétroviral toujours recommandé (A1a).
- Enfant asymptomatique ou peu symptomatique (classification CDC N, A) et CD4 supérieurs à 30 p. 100 de 1 à 3 ans ou supérieurs à 25 p. 100 au-delà de 3 ans et charge virale inférieure à 10^5 copies/ml : abstention thérapeutique recommandée (A1a). La situation clinique et biologique est réévaluée tous les 3 à 4 mois.
- Enfant asymptomatique ou peu symptomatique (classification CDC N, A) et CD4 compris entre 25 et 30 p. 100 pour les enfants entre 1 et 3 ans ou 20 et 25 p. 100 au-delà de 3 ans ou charge virale supérieure à 10^5 copies/ml : traitement à discuter au cas par cas (B1a).

Enfant de moins de 12 mois

- Nouveau-né et nourrisson asymptomatiques ou non, avec ou sans facteur de risque néonatal reconnu de forme précoce et sévère : compte tenu des difficultés pour prévoir la survenue d'une forme précoce et sévère avec encéphalopathie, un traitement antirétroviral précoce systématique est proposé dès la confirmation du diagnostic d'infection (A1a). La durée optimale de ce traitement systématique n'est pas établie. En l'état actuel des connaissances, ce traitement est poursuivi sans limitation de durée.
- Les difficultés potentielles d'adhésion à ce traitement doivent être anticipées et adaptées au cas par cas.
- L'option d'un traitement antirétroviral différé reste ouverte pour certains experts, chez des enfants ne présentant aucun des facteurs de risque d'une évolution précoce (mère à un stade avancé de l'infection durant la grossesse ; PCR ADN positive avant J7 ;

ARN VIH plasmatique supérieur à 10^6 /ml et/ou lymphocytes CD4 inférieurs à 30 p. 100 et/ou symptômes cliniques dès la naissance et/ou co-infection périnatale à CMV), sous réserve d'un suivi très rapproché en milieu spécialisé.

- Le traitement est alors initié en cas de baisse des CD4 à moins de 30 p. 100 et/ou d'une charge virale supérieure à 10^6 copies/ml et/ou d'une cinétique d'augmentation rapide de la charge virale (BIIa).

Choix des médicaments pour le traitement initial

Les multithérapies composées de deux inhibiteurs nucléosidiques (INTI) et d'un inhibiteur de protéase (IP) potentialisé par le ritonavir à faible dose (IP/r) ou d'un inhibiteur non nucléosidique (INNTI) peuvent inhiber durablement la réplication virale d'un enfant et sont associées à une reconstitution immunitaire quasi constante (IIa). Bien qu'aucune comparaison ou méta-analyse formelle des études disponibles n'ait été réalisée, les points suivants peuvent être dégagés.

Contrairement aux recommandations faites pour l'adulte, les associations incluant deux INTI et un IP/r sont privilégiées. Bien que d'efficacité virologique intrinsèque probablement similaire, la faible barrière génétique des INNTI dans un contexte de fréquentes difficultés d'adhésion au début du traitement chez l'enfant justifie ce choix (AIIa).

Le choix de l'IP potentialisé est préférentiellement le lopinavir/r en raison de sa large expérience d'utilisation en pédiatrie, de sa co-formulation et de l'existence d'un comprimé de taille réduite adapté à l'enfant. En cas de refus ou d'impossibilité pour l'enfant d'ingérer le lopinavir/r (taille des comprimés, goût du sirop), le seul autre IP pédiatrique disponible est désormais le fosamprenavir depuis le retrait du nelfinavir. L'expérience de cette molécule chez le très jeune enfant est toutefois beaucoup plus limitée que celle acquise avec le lopinavir/r.

Une combinaison incluant deux INTI et un INNTI doit être réservée aux situations de grande certitude quant à l'adhésion de l'enfant et de sa famille au projet thérapeutique (B). Dans ce cas, il n'y a pas d'argument pour préférer l'une ou l'autre des deux molécules disponibles de cette classe (CIII) sous réserve de l'âge, car l'AMM de l'efavirenz débute à 3 ans et celle de la névirapine à 2 mois. L'utilisation en une prise par jour est un argument fort d'utilisation de l'efavirenz.

Le choix des deux INTI peut reposer sur les conclusions de l'étude penta 5 et combiner abacavir-lamivudine, surtout si l'enfant est capable d'ingérer le comprimé combiné de Kivexa®. L'infériorité des autres associations (zidovudine + lamivudine et zidovudine + abacavir) observée en simple bithérapie ou en association avec le nelfinavir n'est pas établie en association avec le lopinavir/r ou un INNTI (III) [59]. D'autres considérations peuvent influencer le choix de l'association des INTI : la relative petite taille des comprimés de l'association à dose fixe rétrovir + lamivudine (Combivir®) ou le choix préférentiel de molécules à barrière génétique élevée (zidovudine et abacavir). L'utilisation de trois INTI (zidovudine + lamivudine + abacavir [Trizivir®]) associés à un INNTI (névirapine) a été proposée chez des nouveau-nés dont la charge virale est élevée (IIa).

Le risque d'allergie à l'abacavir est aussi élevé chez l'enfant que chez l'adulte et la recherche du groupe HLA-B57*01 est désormais nécessaire avant toute prescription (Ia). Les données de toxicité contre-indiquent la stavudine en première ligne (AIIa). Les contraintes alimentaires liées à la didanosine la font aussi rarement prescrire en première ligne, bien qu'elle puisse être donnée en une prise par jour. Enfin, la place du ténofovir en première ligne ne peut être envisagée, cette molécule n'ayant pas, à ce jour, d'AMM pédiatrique.

La réalisation d'un génotype de résistance est recommandée au moment du diagnostic de l'infection, compte tenu de la possibilité d'une résistance primaire du virus transmis par la mère ou acquise lors de la prophylaxie périnatale. Le traitement devra tenir compte des éventuelles mutations de résistance identifiées.

Choix du traitement initial

- **Choix préférentiel** : à tous les âges et quels que soient les paramètres immunovirologiques initiaux : association de deux INTI (abacavir + lamivudine ou zidovudine + abacavir ou zidovudine + lamivudine) et d'un IP/r (lopinavir/r quel que soit l'âge ou fosamprenavir/r après 6 ans) (AIIa). L'association abacavir + lamivudine est privilégiée si l'enfant est capable d'ingérer la co-formulation (AIIa). Le risque de survenue d'une hypersensibilité à l'abacavir justifie la recherche systématique du groupe HLA-B57*01 avant sa prescription. La lamivudine est à éviter en cas de risque élevé de mauvaise observance au traitement.
- **Choix alternatif** : association de deux INTI et d'un INNTI sous réserve de l'assurance stricte d'une bonne observance dès le début du traitement (BIIa). Chez le nouveau-né dont la charge virale est élevée, une association de trois INTI et d'un INNTI (névirapine) est alors recommandée.

Suivi du traitement et observance

Le suivi de l'enfant évaluera, à chaque consultation, l'adhésion, la tolérance et l'efficacité selon les mêmes modalités et les mêmes paramètres biologiques que chez l'adulte. Une ou plusieurs visites précoces dans le premier mois sont indispensables, notamment pour s'assurer de la faisabilité du traitement et détecter le plus tôt possible les éventuelles difficultés. Le rythme de suivi peut ensuite être espacé à tous les 2 à 3 mois, puis tous les 3 à 4 mois chez les enfants dont la réplication virale est correctement contrôlée. La place du dosage des antirétroviraux est encore discutée [17, 19, 21, 60]. Il est certainement justifié (BIIa) lors de l'emploi de molécules hors AMM et chez les patients dont le virus présente des mutations de résistance aux IP (AIIa) [43, 61].

La fréquence des difficultés d'observance semble la même que celle des autres maladies chroniques de l'enfance, mais l'enjeu peut être plus complexe du fait du pronostic vital de l'infection et, à plus court terme, du risque de sélection de virus résistant. La sensibilisation à l'observance peut débuter avant l'annonce de la séropositivité. Plusieurs obstacles peuvent altérer la prise de traitement chez l'enfant :

- une mauvaise information sur les modalités du traitement (prises, horaires...);
- des formes galéniques difficiles à prendre pour l'enfant (nombre élevé de comprimés à avaler, volume des comprimés, mauvais goût);
- des effets secondaires pénibles;
- l'ignorance de l'enfant sur sa séropositivité, le manque de connaissances sur son infection et des défenses psychiques importantes (déli, refus d'entendre en faisant « comme si de rien n'était »);
- la nécessité de se cacher pour prendre ou donner le traitement;
- les difficultés de communication avec l'enfant et l'implication inadaptée (insuffisante ou excessive) des parents.

Complications thérapeutiques

Toxicité des médicaments

L'ensemble des complications décrites chez l'adulte l'ont aussi été chez l'enfant dans des études observationnelles, de cohorte ou des cas cliniques (IIa, b et III). Les phénomènes allergiques vis-à-vis de l'abacavir et de la névirapine sont similaires à ce qui est observé chez l'adulte (IIa). Les troubles digestifs semblent comparables (III). Comme chez l'adulte, l'efavirenz induit chez l'enfant des troubles neurosensoriels (vertiges, troubles de l'endormissement, cauchemars) en général passagers. Une grande prudence dans son utilisation est recommandée en cas d'antécédent psychiatrique (IIa).

La toxicité mitochondriale est observée chez l'enfant à tout âge et dans la même expression que chez l'adulte (de l'hyperlactatémie asymptomatique jusqu'à l'acidose lactique sévère avec défaillance multiviscérale). Les facteurs de risque en sont le jeune âge à l'initiation, les associations incluant la didanosine et/ou la stavudine [62-66] (IIa). Le dosage systématique des lactates n'est pas recommandé puisqu'une élévation modérée des lactates n'est pas prédictive de la survenue d'un état d'acidose lactique grave (IIa). Une telle toxicité doit être évoquée devant toute symptomatologie évocatrice (neurologique, digestive, hépatique inexplicée). Elle régresse rapidement si les INTI sont arrêtés précocement.

Le syndrome lipodystrophique a fait l'objet de plusieurs évaluations concordantes [67-76]. Le syndrome clinique n'est pas bien défini chez l'enfant, surtout sur son versant lipo-hypertrophie (III). Cette dernière concernerait 20 à 30 p. 100 des enfants, mais elle est parfois difficile à distinguer d'une simple surcharge pondérale d'origine alimentaire. La lipotrophie est plus rare et sans doute plus rarement observée chez l'enfant que chez l'adulte. Bien qu'aucune évaluation de l'incidence au cours du temps ne soit disponible, elle semble désormais plus rare, sans doute en raison du traitement plus précoce des enfants et du choix des molécules utilisées (*voir* Chapitre 5). Il n'y a pas de donnée justifiant le recours systématique à une technique d'imagerie pour l'évaluation objective du syndrome clinique de lipodystrophie. La perception par l'enfant et son entourage est importante à considérer. La correction esthétique peut être envisagée comme chez l'adulte par injection de graisse autologue ou produits de comblement [77].

Une hypertriglycéridémie significative et/ou une hypercholestérolémie et/ou une insulino-résistance sont notées chez 15 à 30 p. 100 des enfants traités selon les études. Les facteurs de risque de survenue de l'ensemble syndromique sont globalement les mêmes que chez l'adulte. Notons l'incidence plus grande à la puberté dans une étude et la relative stabilité dans le temps des perturbations sur une durée moyenne de 2 ans (IIa). Les rares données sur d'éventuelles anomalies de la paroi artérielle par les mesures non invasives d'écho-Doppler sont discordantes dans les études rapportées [78-80]. Aucune expérience sur l'utilisation des hypolipémiants n'est rapportée à ce jour chez l'enfant. Les conseils hygiénodiététiques doivent être proposés, mais leur efficacité préventive ou curative sur le syndrome lipodystrophique n'est pas établie (III).

D'autres toxicités ont été évoquées, notamment une éventuelle toxicité osseuse et rénale du ténofovir, mais les données sont limitées et discordantes.

L'évaluation du syndrome lipodystrophique et de l'hyperlipidémie associe l'examen clinique et la mesure du cholestérol total et des triglycérides plasmatiques à jeun tous les 3 à 4 mois. Les autres toxicités sont évaluées comme chez l'adulte (BIIa).

Syndrome de reconstitution immunitaire

Il peut être observé chez l'enfant dans les mêmes circonstances que chez l'adulte [81-83] mais d'éventuels facteurs de risque spécifique à l'enfant restent à identifier. Dans les pays où il est systématiquement administré, le BCG en est souvent à l'origine. En l'absence de données spécifiques à l'enfant, les recommandations de prise en charge du syndrome de reconstitution immunitaire sont les mêmes que celles proposées chez l'adulte (CIII) (*voir* Chapitre 15).

« Simplification » thérapeutique et arrêt thérapeutique

Les données concernant un changement de traitement, pour cause de toxicité ou de simplification, sont très limitées et toutes de niveau IIa. Elles concernent la substitution d'un IP par l'efavirenz [84] ou de la stavudine par le ténofovir [85-87]. Seule la substitution d'un IP par l'efavirenz au sein d'une association virologiquement efficace peut faire l'objet d'une recommandation sous réserve d'une bonne adhésion et de l'absence de résistance à cette molécule (B). Cette résistance peut ne pas être visible sur un génotype récent (notion de

mutation de résistance « archivée »). La simple notion d'un échec thérapeutique même ancien avec cette classe de médicament contre-indique cette substitution (Ia).

Le traitement en une prise unique quotidienne est désormais possible avec certaines associations de molécules [15, 88-90]. La prise unique est une aide réelle à l'adhésion thérapeutique chez l'enfant.

Plusieurs études observationnelles rapportent l'évolution des paramètres immunovirologiques après arrêt thérapeutique [91-93] (IIa). Une grande variabilité est observée, tant dans les arrêts programmés que ceux imposés par une toxicité. Comme chez l'adulte, la rapidité de décroissance des CD4 après l'arrêt est liée à l'importance du déficit immunitaire à l'initiation du traitement. Les données récentes issues des essais chez l'adulte incitent à la prudence sur la notion d'arrêt programmé. Les interruptions thérapeutiques programmées (excepté intolérance, non-observance manifeste ou choix du patient) ne sont pas recommandées hors protocole spécifique de recherche (BIIa).

Prise en charge de l'échec thérapeutique

Comme l'ont montré quelques études observationnelles, une proportion significative d'enfants sont cliniquement asymptomatiques, sans déficit immunitaire, mais en « échec virologique » avec une réplication virale persistante et souvent la présence de mutations de résistance aux antirétroviraux [37, 38]. Il n'y a aucune donnée permettant de recommander chez l'enfant une attitude différente de celle définie chez l'adulte, en ce qui concerne les critères virologiques d'échec, la place du génotype de résistance et le choix des associations de deuxième ligne (ou plus). Comme chez l'adulte, une réplication virale, même faible, peut conduire à l'émergence de mutations de résistance. À l'inverse, le changement prématuré de traitement peut aboutir rapidement à une situation de multirésistance virale et d'épuisement du capital thérapeutique disponible. Avant d'envisager un changement de traitement, il est essentiel de s'assurer de la bonne observance du traitement, d'effectuer des dosages d'antirétroviraux et de prendre connaissance de l'historique thérapeutique et des génotypes antérieurs, à l'instar de ce qui est recommandé chez l'adulte dans cette situation. Le recours aux molécules ne disposant pas de l'AMM pédiatrique est ici souvent indispensable [94].

Même après plusieurs lignes thérapeutiques et un long passé d'échec virologique, l'objectif reste d'atteindre une charge virale indétectable, en s'aidant de l'interprétation du génotype de résistance, du recours optimisé aux nouvelles molécules, y compris celles encore non commercialisées si nécessaire. Les causes de l'échec et les façons d'y remédier – problème d'observance en premier lieu – doivent être soigneusement évaluées avant d'instaurer une nouvelle ligne thérapeutique (CIII).

VACCINATIONS USUELLES ET PROPHYLAXIE DES INFECTIONS BACTÉRIENNES ET OPPORTUNISTES

Vaccinations usuelles

La qualité de la réponse immunologique vaccinale est moins bonne chez l'enfant infecté que chez l'enfant non infecté (Ia), mais celle-ci mérite d'être réévaluée chez les enfants traités par multithérapie antirétrovirale efficace [95]. À l'exception du BCG, qui reste contre-indiqué (Alla), le calendrier vaccinal doit être respecté. Le vaccin atténué anti-rougeole, rubéole, oreillon est contre-indiqué en cas de déficit immunitaire sévère. Le cas échéant, il sera repoussé après la mise sous traitement et après la restauration immunitaire significative. Un complément vaccinal à l'adolescence, notamment vis-à-vis

de la coqueluche et de l'hépatite B, peut être utile compte tenu des réponses immunitaires moins bonnes dans ce contexte (BIIa). L'incidence importante des infections à pneumocoque justifie la recommandation d'une vaccination systématique avec le vaccin antipneumococcique conjugué (Pevnar®) si l'enfant n'a pas été vacciné selon le calendrier usuel de la première année. Son efficacité a été formellement démontrée chez l'enfant infecté par le VIH, bien qu'elle soit moindre que chez l'enfant non infecté (Ia) [96, 97]. Après 18-24 mois, le vaccin polysaccharidique (Pneumo23®) peut être administré, mais son efficacité n'est pas strictement démontrée dans ce contexte (III). Le vaccin anti-papillomavirus doit être administré aux jeunes filles ne présentant pas de déficit immunitaire important selon les recommandations de l'AMM (AIIa). La place du vaccin antirotavirus reste à préciser. Il est contre-indiqué en cas de déficit immunitaire sévère. Le délai usuel de réalisation à 6 semaines ne permet toutefois pas d'être certain de la non-infection de l'enfant, ni – s'il est infecté – de l'absence de forme précoce et sévère. L'expérience du vaccin antivarielle est très limitée [98] et sa contre-indication est maintenue, quel que soit le niveau de déficit immunitaire, compte tenu du caractère persistant de l'infection vaccinale. Enfin, les données publiées concernant le vaccin contre la fièvre jaune sont limitées, mais l'expérience est désormais assez large et suggère une bonne tolérance. La contre-indication à ce vaccin est limitée aux situations de déficit immunitaire sévère, par analogie au vaccin antirougeole (BIIa).

Prophylaxie des infections bactériennes et opportunistes

Ce sujet a été très peu abordé en pédiatrie depuis l'ère des multithérapies. La remontée des CD4 au-dessus des seuils définissant le stade III de la classification du CDC pour une période de plus de 6 mois semble permettre un arrêt de la prophylaxie contre *Pneumocystis* [99-101] (IIa). Dans la première année de vie, le risque de pneumocystose à des taux élevés de CD4 incite à la prudence et certains experts proposent de maintenir la prophylaxie par l'association triméthoprine-sulfaméthoxazole (TMP-SMZ) durant la première année, quel que soit le taux de CD4 [102] (BIIa).

L'incidence de la pneumopathie lymphoïde semble plus rare depuis la disponibilité des multithérapies (III). Dans ce contexte, la prévention des infections bactériennes est aussi basée sur le TMP-SMZ quotidien (AIIa).

Les immunoglobulines intraveineuses, dont l'indication est reconnue pour la prévention des infections bactériennes, sont exceptionnellement justifiées, en cas d'intolérance ou d'échec du TMP-SMZ (AIIa).

CO-INFECTIONS VHB, VHC ET VIH

La co-infection par le virus de l'hépatite C (VHC) et le virus de l'hépatite B (VHB) doit être systématiquement recherchée. Comme pour l'adulte, l'infection par le VHC n'est parfois décelable que par PCR avec une sérologie négative. Les quelques publications sur la co-infection VIH-VHC chez l'enfant ne montrent pas une sévérité accrue dans ce contexte [103-105]. La co-infection maternelle par le VIH est un facteur de risque de transmission materno-fœtale du VHC. Cependant, l'utilisation des multithérapies pendant la grossesse semble nettement atténuer ce facteur de risque. Il est possible que le taux de guérison spontanée du VHC au cours des 2 ou 3 premières années de vie dans le contexte d'une co-infection soit inférieur à ce qui est observé chez l'enfant mono-infecté par le VHC. L'indication de la PBH n'est pas codifiée et la valeur prédictive des tests non invasifs de fibrose (Fibrotest®, Fibroscan®) est inconnue chez l'enfant. En l'absence de données publiées, les indications thérapeutiques sont extrapolées de l'expérience de médecine adulte ainsi que du traitement des enfants infectés par le VHC.

La co-infection VIH-VHB a été très peu étudiée chez l'enfant. Le traitement anti-VIH doit, dans ce contexte, prendre en compte l'impact potentiel sur le VHB des traitements anti-VIH actifs sur les deux virus (lamivudine, emtricitabine, ténofovir), à la fois lors de leur introduction et de leur arrêt. Actuellement, chez l'enfant mono-infecté par le VHB, seuls l'interféron α et la lamivudine ont été évalués (IIa).

Un avis d'expert est nécessaire pour l'évaluation et l'éventuel traitement d'une hépatite B ou C. Les choix prendront en compte à la fois les recommandations pour les adultes co-infectés et l'expérience pédiatrique du traitement des enfants mono-infectés par le VHC ou le VHB (CIII).

CANCERS

Plusieurs études issues de registres ou cohortes ont évalué l'incidence des différentes sortes de cancer chez l'enfant infecté par le VIH. Ce risque est environ 10 fois supérieur à celui de l'enfant d'âge égal non infecté. Une diminution de l'incidence est désormais nettement observée sous multithérapies efficaces [106-108] (IIa). En cas de survenue d'un cancer, il n'y a pas de données autres que des cas cliniques isolés pour justifier le choix de protocoles de traitement spécifiques. On applique, en général, les protocoles établis pour les enfants non infectés dans leur intégralité, sans chercher à en réduire la durée ou l'intensité et en maintenant la multithérapie antirétrovirale (BIIa). La prise en charge de ces enfants doit être réalisée dans le cadre de services spécialisés.

TROUBLES PSYCHOLOGIQUES DE L'ENFANT ET FACTEURS DE VULNÉRABILITÉ

Le plus souvent, les enfants se développent bien et mènent une vie presque normale ; leur qualité de vie n'est que rarement entravée par des limitations physiques ou des atteintes neurosensorielles [109, 110].

En revanche, l'infection par le VIH continue de constituer un « handicap » psychologique du fait de l'importance de la stigmatisation sociale. La perspective qu'elle soit révélée en dehors du cercle de la famille et la crainte de se faire rejeter sont des sources d'angoisses importantes pour l'enfant comme pour ses parents.

Ces craintes participent parfois à une dramatisation du statut médical et à un sentiment d'injustice dont les enfants et adolescents se défendent de diverses manières : les uns choisissent de mener un combat actif et mettent tout en œuvre pour vivre comme les autres ; d'autres se révoltent avec une agressivité plus ou moins violente ; certains recourent au clivage avec déni de la maladie et non-observance du traitement ; fréquemment, ils adoptent des conduites d'évitement, s'isolent socialement, diffèrent ou renoncent à des projets affectifs ou d'apprentissage par peur qu'ils ne puissent aboutir.

Craintes et expériences malheureuses se traduisent essentiellement par des symptômes anxieux et dépressifs ou par des troubles du comportement. L'incidence des troubles psychologiques est très variable selon les enfants parce qu'elle est en grande partie déterminée par l'occurrence plus ou moins importante des événements négatifs qui y participent [111-113]. La qualité et la sécurité apportées par le milieu familial jouent un rôle considérable dans l'équilibre psychique des enfants et seront étayées par le suivi en consultation. Les psychothérapies individuelles, les groupes de parole et l'exercice en commun d'activités de loisir entre enfants séropositifs atténuent leur souffrance psychique et celle de leur famille.

Les troubles neurologiques avec atteinte du système nerveux central associés à des pathologies psychiatriques comme la dépression, l'agitation, les troubles de l'attention et

de la personnalité sont devenus plus rares [114]. Les troubles intellectuels sont exceptionnels et la condition physique des enfants est suffisamment bonne pour permettre une fréquentation régulière de l'école.

En cas de difficulté, il est important d'associer une prise en charge pluridisciplinaire psychologique, sociale et associative au suivi médical de l'enfant.

ANNONCE DE LA SÉROPOSITIVITÉ VIH À L'ENFANT, INFORMATION DE L'ENTOURAGE ET FRATRIE

Annnonce de la séropositivité à l'enfant

Il est souhaitable que l'information à l'enfant sur sa séropositivité soit personnalisée en prenant en compte son niveau de compréhension intellectuelle, son stade de développement, son état clinique et son contexte sociofamilial. Conformément à la loi du 4 mars 2002 (sur le droit des malades et la qualité du système de soins), il est conseillé de commencer le processus d'information dès l'âge scolaire, en présence des parents et avec leur consentement. Les professionnels varient beaucoup dans leurs pratiques d'information. Les études portant sur la relation entre information et détresse psychologique ne permettent pas de trancher sur la bonne attitude.

Les parents et le médecin sont les interlocuteurs privilégiés de cette annonce ; dans un deuxième temps seulement, d'autres professionnels (psychologue, infirmière...), toujours avec l'accord des parents, pourront en reparler avec l'enfant si celui-ci les sollicite ou bien pour apprécier la compréhension et l'impact de ce qui lui a été dit [115-118]

Avant l'âge de 10-11 ans, il est préconisé d'utiliser un niveau intermédiaire d'information partielle, qui réalise un compromis entre la nécessité de donner des repères à l'enfant sans risquer de lui nuire, tout en ménageant les réticences des parents à nommer la maladie. À ce stade, les pédiatres en général ne nomment pas le virus ni la maladie ; ils évoquent volontiers la notion de défenses immunitaires (assez parlante même aux jeunes enfants) qu'il faut surveiller et protéger le cas échéant grâce aux médicaments. Ils décrivent à l'enfant ses symptômes s'il en a. Toutefois, l'enfant ne ressent souvent aucun symptôme, contrastant alors avec l'idée qu'un médicament est associé à une maladie symptomatique. À l'âge de 11 ou 12 ans, l'enfant atteint le stade de la pensée formelle ; connaître le nom de sa maladie et les éléments de son histoire qui s'y rapportent devient un besoin indispensable pour se structurer et achever de se construire. Si l'enfant rencontre des difficultés d'adaptation à l'entrée au collège, il est préférable d'attendre qu'il soit plus à l'aise dans sa scolarité pour le faire, en fin de classe de 5^e par exemple. Les notions de séropositivité et de Sida peuvent être clairement évoquées en les distinguant bien et en mettant en avant le rôle protecteur des médicaments. Nommer la maladie est une étape critique pour les parents parce qu'ils attribuent à l'enfant la capacité immédiate d'envisager toutes les conséquences que cela entraînera pour lui, ce qui n'est pas le cas en général. C'est à travers son expérience subjective que l'enfant peut progressivement s'approprier l'information et l'intégrer. L'annonce n'est jamais acquise une fois pour toutes ; si les parents et le médecin sont soulagés de s'être acquittés d'une mission difficile, ils devront nécessairement la reformuler au cours de l'évolution de l'enfant.

Information de l'entourage et des structures d'accueil

Il n'existe aucune nécessité d'informer les membres d'une structure d'accueil, puisqu'il n'existe pas de mesure particulière à prendre ni pour l'enfant ni pour son entourage. Le droit au secret doit être respecté : une information ne peut être donnée qu'avec l'accord des parents ou du responsable légal et en accord avec l'enfant s'il est en âge de décider ;

cette recommandation s'applique aussi au médecin scolaire [119, 120]. Il est recommandé de demander aux parents d'identifier les personnes de leur entourage qui méritent leur confiance et pourront leur apporter du soutien.

Difficultés identitaires et relationnelles dans la fratrie

Être un enfant séropositif dans une fratrie séronégative peut susciter des sentiments ambivalents à l'égard de la mère qui a transmis le virus. À l'inverse, les frères et sœurs non infectés peuvent être exposés à des préjugés psychologiques similaires, voire supérieurs à ceux des enfants infectés [110].

ADOLESCENT INFECTÉ PAR LE VIH

L'enfant séropositif devenu adolescent

Le nombre des enfants infectés par le VIH arrivant à l'adolescence est en constante augmentation. Le secret de leur séropositivité majore les difficultés de construction identitaire inhérentes à cette période de la vie. Certains d'entre eux entrent dans la vie adulte avec un préjudice psychologique important : outre le fait qu'ils sont atteints d'une maladie stigmatisante, certains sont orphelins et assument mal l'histoire familiale dont ils ont hérité. Des difficultés psychologiques peuvent apparaître à l'occasion de la réactivation des conflits de l'enfance. L'expérience d'un rejet provoqué par l'annonce de la séropositivité à un ou une ami(e) est une expérience particulièrement douloureuse. Fragilisés dans leur image de soi, en dehors du cadre restreint de leur famille naturelle ou d'adoption, les adolescents se sentent pour la plupart contraints à préserver le secret sur leur condition, y compris vis-à-vis de leurs amis les plus proches, et dans le cadre scolaire. Les groupes de parole pour adolescents séropositifs (au sein des services hospitaliers ou associations) sont efficaces pour échanger sur les difficultés relatives au vécu de leur séropositivité et pour se reconnaître dans un groupe d'appartenance [121-123].

Offrir une écoute contenante et chaleureuse dans le cadre de la consultation médicale permet à l'adolescent d'exprimer ses difficultés et, si besoin, de l'orienter sur une prise en charge psychologique et/ou sur des relais associatifs.

Observance du traitement chez l'adolescent

Chez l'adolescent, la mauvaise observance du traitement est l'expression d'une souffrance psychologique, d'une lassitude, d'une absence de perception immédiate de l'effet bénéfique du traitement, mais aussi d'une prise de risque inhérente à cet âge. Elle se traduit souvent par un arrêt inopiné du traitement, éventuellement prolongé. Cette étape, presque incontournable dans le développement de l'adolescent séropositif, nécessite un accompagnement pluridisciplinaire. Certains adolescents se comportent comme s'ils avaient besoin de vivre physiquement la maladie pour croire à la réalité du diagnostic. L'interventionnisme trop actif des parents, ou au contraire leur laxisme, sont source de tension et de frustration qui favorisent l'irrégularité des prises. En raison d'un plus grand besoin de liberté à cet âge, les adolescents oublient plus facilement de prendre leur traitement pendant les vacances, à l'école ou chez leurs amis. La peur que leur traitement ne révèle à autrui leur infection explique aussi certains oublis de traitement ou des interruptions volontaires. Le refus ou la mauvaise observance du traitement traduisent, chez certains adolescents, la déception de ne pas pouvoir « guérir » ni de se débarrasser complètement du virus.

Enfin, dans l'univers de non-dit qui l'entoure, ne pas prendre son traitement peut être le seul moyen dont dispose l'adolescent pour s'exprimer, tant sur son infection que sur ses

problématiques familiales ; par ce refus, il amorce le processus de séparation d'avec ses parents qui lui permettra de devenir adulte. Ou encore, tomber malade ou risquer de le devenir peut servir à se connecter à des parents distants ou inexistants. Ceux qui prennent le plus de risques en arrêtant le traitement sur plusieurs mois vivent le plus souvent sans famille, en foyer ou dans une famille où on ne parle jamais du virus, où celui-ci est complètement dénié ; ces adolescents viennent irrégulièrement en consultation, ils rompent le suivi ; à d'autres moments ils réagissent violemment, exprimant un vécu d'abandon très important et une forte demande d'être entendus dans leur souffrance.

Par ailleurs, un bon niveau de connaissances sur la maladie est associé à une meilleure adhésion au traitement mais n'est pas une garantie d'observance [124-132].

Pour une meilleure prise en compte des questions d'observance

En cas d'observance globalement bonne

- Être attentif aux adaptations nécessaires : horaires, vacances, simplification galénique chaque fois que possible.
- Détecter et prévenir les besoins d'affirmation et d'autonomie relevant de la dynamique adolescente.

En cas de mauvaise observance avérée et prolongée

- Reprendre les explications utiles concernant la maladie, le virus, le traitement.
- Identifier une carence affective ou une révolte par rapport à la maladie.
- Assurer une écoute qui permettra à l'enfant ou l'adolescent d'exprimer sa souffrance : psychothérapie individuelle, travail avec les associations, thérapie de groupe et/ou groupes de parole pour l'adolescent et sa famille.
- Envisager des réunions familiales, mesures administratives et/ou judiciaires, internats, centres médicalisés.

Sexualité et prévention

Certains adolescents retardent le début de leur vie sexuelle parce qu'ils n'ont pas envie de révéler leur séropositivité : ils craignent souvent que le fait de mettre ou de proposer un préservatif ne révèle leur condition. L'adolescent séropositif est souvent très seul face à ces problèmes intimes dont il n'ose pas parler. La détresse psychologique peut être associée à des conduites à risque, notamment des rapports non protégés. En revanche, lorsque les adolescents se sentent soutenus par leurs pairs et que leur détresse émotionnelle diminue, ils adoptent des conduites plus sûres [133].

Tous les adolescents ne sont pas en difficulté dans leur vie amoureuse et sexuelle ; certains informent leurs partenaires de leur séropositivité et réussissent à mener une vie affective «épanouie» avec des rapports protégés.

Il est important d'aborder les questions de sexualité et de prévention et notamment la conduite à tenir en cas de rupture de préservatif. Pour les filles, ce rôle peut être partagé avec une gynécologue. Cette consultation spécialisée est le cadre approprié à la transmission des informations indispensables. L'approche gynécologique facilite la parole de l'adolescente à propos de son apparence physique et de ce qui la gêne dans son corps, notamment lorsqu'il existe une lipodystrophie. La consultation d'une gynécologue peut également servir de transition entre la prise en charge pédiatrique et le passage en secteur adulte, en exerçant une fonction de tiers médiatrice. La possibilité d'avoir des enfants, éventuellement à travers l'aide médicale à la procréation, est importante à aborder pour les rassurer et les aider à construire un projet de vie.

Passage des adolescents d'un service de pédiatrie vers un service d'adultes

Pour l'enfant séropositif devenu adolescent, pour ses parents, mais aussi pour le médecin, ce « passage » nécessaire est parfois naturel et aisé ou au contraire redouté et difficile. Il implique la rupture du lien privilégié que l'adolescent entretient avec « son » pédiatre depuis l'enfance, et une confrontation aux services d'adultes qui peut être difficile. Cette angoisse de séparation est particulièrement ressentie par l'adolescent orphelin dont le pédiatre a connu les parents. Le risque que l'adolescent soit « perdu de vue » n'est pas à exclure. L'angoisse de séparation et la crainte d'abandon que ressentent les adolescents à l'idée du passage sont atténuées ou absentes lorsque le passage peut s'effectuer sur le même site hospitalier. Beaucoup de pédiatres privilégient le choix d'une équipe différente de celle qui suit le ou les parents. Plus qu'une question d'âge, le passage dans un service d'adultes doit prendre sens pour l'adolescent et se faire à l'occasion d'une étape symbolique (fin du cycle scolaire, majorité, déménagement, vie de couple, entrée dans la vie active...).

Le passage des adolescents d'un service de pédiatrie vers un service d'adultes est complexe. Il s'agit :

- pour le pédiatre, d'anticiper et de préparer l'adolescent au passage en service d'adultes, de choisir le médecin d'adultes en concertation avec lui et ses parents. Dans la mesure du possible, l'équipe ou le médecin choisi doit être différent de celui de ses parents ;
- pour le médecin d'adultes, d'être disponible et accueillant, de savoir relancer l'adolescent si le rendez-vous prévu n'a pas eu lieu, de ne pas s'inquiéter du mutisme fréquemment rencontré lors des premiers entretiens et de laisser s'instaurer la relation, enfin de ne pas hésiter à questionner l'adolescent sur son histoire personnelle et à refaire le point sur ses connaissances.

Adolescents infectés par voie sexuelle

Données épidémiologiques

La prévalence de l'infection et les comportements à risque pour cette population peuvent être appréhendés à partir de plusieurs sources.

Prévalence

- *Données sur les découvertes de séropositivité VIH* : les données de l'Institut de veille sanitaire (InVS) disponibles jusqu'en juin 2005 indiquent que les adolescents (15-19 ans) représentent 2 p. 100 du total des découvertes de séropositivité VIH durant la période citée. Une contamination par voie sexuelle est expressément indiquée pour trois quarts d'entre eux, le mode de contamination n'étant pas précisé ou inconnu pour les autres. Pour les garçons, les rapports étaient d'ordre hétérosexuel dans 44 p. 100 des cas. La moitié des filles étaient originaires d'Afrique subaharienne. Chez les filles, la grossesse représentait la circonstance du diagnostic de séropositivité dans un tiers des cas : pour 30 p. 100 des nouveaux diagnostics, il s'agissait d'infections récentes datant de moins de 6 mois. Filles et garçons étaient asymptomatiques dans la plupart des cas.

- *Données sur la prophylaxie post-exposition au VIH* : huit pour cent des consultations pour prophylaxie post-exposition sexuelle ont concerné des adolescents de 15 à 19 ans (données InVS entre janvier 2000 et décembre 2003). Deux fois plus de filles ont consulté pour cette indication, et il s'agissait d'un viol dans 75 p. 100 des cas.

Pour les garçons, un tiers des rapports à risque était de type homosexuel et il s'agissait d'un viol dans 10 p. 100 des cas.

- *Données sur la fréquentation des CDAG* : deux fois plus de filles (25 p. 100) que de garçons (13 p. 100) de 15-19 ans ont consulté en CDAG. La proportion de tests positifs était identique dans les deux groupes, soit 1 pour 1 000 (données InVS entre 2000 et 2004).

Données comportementales

L'utilisation du préservatif lors du premier rapport sexuel continue de se généraliser : 85 p. 100 des garçons et 78 p. 100 des filles qui ont commencé leur vie sexuelle entre 1998 et 2000 déclarent l'avoir utilisé (enquête KABP 2004 : connaissances, attitudes, croyances et comportements face au VIH/Sida ORS IDF). Cela reste stable pour la vie sexuelle débutée après 2000.

En revanche, l'utilisation déclarée du préservatif dans l'année qui suit le premier rapport augmente en 2004, mais cette augmentation ne concerne pas les 18-24 ans. Ces déclarations indiquent que les prises de risques persistent chez les jeunes qui sont, par ailleurs, moins sensibilisés au VIH/Sida avec une dégradation des connaissances entraînant une baisse de l'attention accordée à la prévention.

En outre, les résultats 2004 restent fortement marqués par l'influence du niveau d'instruction des répondants : plus le niveau de diplômes est élevé, meilleures sont les connaissances, plus les attitudes sont tolérantes et meilleurs sont les comportements de prévention [134-136].

Facteurs associés à l'infection des adolescents

Plusieurs facteurs sont associés à l'infection. Les antécédents d'abus sexuels chez les filles et de violences physiques sont associés à un risque majoré d'infections sexuellement transmissibles (IST), dont le VIH. La question de la prostitution se pose dans les pays en voie de développement mais existe également dans les populations nouvellement immigrées, en raison des difficultés matérielles fréquemment rencontrées. Un environnement familial instable et une déficience parentale sont également des facteurs de risque retrouvés. L'usage de drogues prédispose à des rapports non protégés et à haut risque. Enfin, les troubles de l'identité sexuelle semblent un facteur favorisant la prise de risque d'infection par le VIH par voie sexuelle. Devant toute découverte de séropositivité VIH chez un adolescent, il convient de rechercher des circonstances anamnestiques, sociales, familiales ou comportementales susceptibles d'avoir favorisé la contamination.

Aspects réglementaires et légaux vis-à-vis d'un adolescent mineur.

Loi du 4 mars 2002, Code de la santé publique, article L. 1111-5

La loi visant le cas où le mineur s'oppose « expressément à la consultation du ou des titulaires de l'autorité parentale afin de garder le secret sur son état de santé » prévoit que, par dérogation aux règles ordinaires de l'autorité parentale, « le médecin peut se dispenser d'obtenir le consentement du ou des titulaires de l'autorité parentale sur les décisions médicales à prendre lorsque le traitement ou l'intervention s'impose pour sauvegarder la santé d'une personne mineure ». Le législateur a souhaité réserver le droit à la confidentialité, sans davantage de précision, aux circonstances où l'abstention de soins serait préjudiciable à la santé du mineur.

Cette faculté de conserver confidentielle la prise en charge ne peut s'exercer sans précaution : « le médecin doit dans un premier temps s'efforcer d'obtenir le consentement du mineur à cette consultation ».

L'attitude du médecin ne doit donc pas être de recueillir dans une position de neutralité la décision du mineur, il doit tenter de le persuader d'informer ses parents. Ce n'est que dans le cas « où le mineur maintient son opposition » et donc lorsque son attitude est déterminée que « le médecin peut mettre en œuvre le traitement ou l'intervention » malgré l'absence d'information et d'accord des parents. Dans ces circonstances, la loi prévoit que le mineur peut se faire accompagner d'une personne majeure de son choix.

Lieu de suivi pour les adolescents nouvellement infectés

Au-delà de 18 ans, il est préférable de débiter un suivi en service adulte. Entre 16 et 18 ans, il est important de prendre en compte l'avis du jeune patient, son degré de maturité, le contexte psycho-socio-affectif, le soutien familial, les circonstances diagnostiques (par exemple la grossesse).

Quel que soit le lieu du suivi, il est très important d'assurer le dépistage et le suivi de l'ensemble des IST (papillomavirus, *Chlamydia*, gonococcie, syphilis, herpes).

Une consultation et un suivi gynécologique des jeunes filles sont indispensables. S'agissant des garçons, les données de l'examen clinique peuvent conduire à demander une consultation spécialisée « IST ».

Dans les deux cas, la question de la prévention devra être reprise notamment en termes d'usage du préservatif et de prophylaxie post-exposition. Par ailleurs, le médecin devra anticiper le questionnement sur la procréation et les mesures possibles pour la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Un accueil spécifique sera identifié, dans la mesure du possible, accompagné d'un environnement psychosocial adapté, afin de permettre une prise en compte du traumatisme de l'annonce du diagnostic (*voir* Encadré). Une grande disponibilité et une écoute attentive et régulière seront nécessaires pour éviter que s'installent des difficultés de communication.

Points forts

- En 2008, le nombre d'enfants infectés par le VIH vivant en France reste estimé à environ 1 500. De nombreux adolescents arrivent aujourd'hui à l'âge adulte dans une situation clinique et psychologique souvent bonne.
- Chaque année en France, 10 à 20 nouveau-nés sont diagnostiqués comme infectés par le VIH. La plupart des enfants nouvellement diagnostiqués sont toutefois nés à l'étranger dans des pays de forte endémie.
- Une centaine d'adolescents est infectée chaque année par voie sexuelle.
- L'essentiel des connaissances dans le traitement de l'enfant reste extrapolé de l'expérience du traitement des adultes.
- Chez l'enfant, l'infection par le VIH continue de constituer un « handicap » psychologique du fait de l'importance de la stigmatisation sociale. Les psychothérapies individuelles, les groupes de parole et l'exercice en commun d'activités de loisirs entre enfants séropositifs, atténuent leur souffrance psychique et celle de leur famille
- L'annonce du diagnostic est fondée sur le principe d'une information progressive en fonction de l'âge et du contexte individuel de chaque enfant.

Le groupe d'experts recommande :

- de proposer un traitement antirétroviral à tous les enfants de moins de 12 mois afin d'éviter le développement d'une forme évolutive précoce et sévère avec encéphalopathie (A1). L'abstention thérapeutique dans cette tranche d'âge reste possible sous strictes conditions ;
- d'initier le traitement pour les enfants plus âgés à un seuil de CD4 de 25 p. 100 (1 à 3 ans) ou 20 p. 100 (au-delà de 3 ans) (A1a), sous réserve qu'ils soient peu ou asymptomatiques ;
- de privilégier initialement une trithérapie associant deux INTI (abacavir + lamivudine ou zidovudine + abacavir ou zidovudine + lamivudine) et un IP/r (A1a) ;
- de réaliser un dosage sanguin de certains antiviraux, notamment pour les molécules utilisées hors AMM (B1a) et chez les patients dont le virus présente des mutations de résistance aux IP (A1a) ;

- de ne pas interrompre le traitement, sauf intolérance, non-observance manifeste ou choix du patient, hors protocole spécifique de recherche (BIIa) ;
- de prendre en charge les enfants infectés dans un centre spécialisé (AIII) ;
- d'inciter l'industrie pharmaceutique à poursuivre la recherche de formulations galéniques adaptées aux besoins des enfants (AIII) ;
- d'aborder précocement les questions de sexualité chez l'adolescent infecté (AIII) ;
- de renforcer les actions de prévention sur le VIH/Sida auprès des jeunes, notamment dans le cadre scolaire, et de mieux faire connaître l'existence du dispositif de dépistage anonyme et gratuit (AIII).

BIBLIOGRAPHIE

1. MACASSA E, BURGARD M, VEBER F et al. Characteristic of HIV infected children recently diagnosed in Paris, France. *Eur J Pediatr*, 2006, *165* : 684-687.
2. VERWEEL G, BURGER DM, SHEEHAN NL et al. Plasma concentrations of the HIV-protease inhibitor lopinavir are suboptimal in children aged 2 years and below. *Antivir Ther*, 2007, *12* : 453-458.
3. CHADWICK EG, CAPPARELLI EV, YOGEV R et al. P1030 team. Pharmacokinetics, safety and efficacy of lopinavir/ritonavir in infants less than 6 months of age : 24 week results. *AIDS*, 2008, *22* : 249-255.
4. JULLIEN V, URIEN S, HIRT D et al. Population analysis of weight-, age-, and sex-related differences in the pharmacokinetics of lopinavir in children from birth to 18 years. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, *50* : 3548-3555.
5. FLETCHER CV, BRUNDAGE RC, FENTON T et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of efavirenz and nelfinavir in HIV-infected children participating in an area-under-the-curve controlled trial. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, *83* : 300-306.
6. HIRT D, URIEN S, JULLIEN V et al. Age-related effects on nelfinavir and M8 pharmacokinetics : a population study with 182 children. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, *50* : 910-916.
7. SCHERPBIER HJ, BEKKER V, VAN LETH F et al. Long-term experience with combination antiretroviral therapy that contains nelfinavir for up to 7 years in a pediatric cohort. *Pediatrics*. 2006, *117* : e528-e536.
8. FRAAJ PL, VERWEEL G, VAN ROSSUM AM et al. Indinavir/low-dose ritonavir containing HAART in HIV-1 infected children has potent antiretroviral activity, but is associated with side effects and frequent discontinuation of treatment. *Infection*, 2007, *35* : 186-189.
9. HAWKINS S, BALL C. Adverse events experienced by three children taking tenofovir and didanosine in combination. *HIV Med*, 2007, *8* : 411.
10. PAPALEO A, WARSZAWSKI J, SALOMON R et al. Increased beta-2-microglobulinuria in human immunodeficiency virus-1-infected children and adolescents treated with tenofovir. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, *26* : 949-951.
11. VIGANÒ A, ZUCCOTTI GV, MARTELLI L et al. Renal safety of tenofovir in HIV-infected children : a prospective, 96-week longitudinal study. *Clin Drug Investig*, 2007, *27* : 573-581.
12. GAFNI RI, HAZRA R, REYNOLDS JC et al. Tenofovir disoproxil fumarate and an optimized background regimen of antiretroviral agents as salvage therapy : impact on bone mineral density in HIV-infected children. *Pediatrics*, 2006, *118* : e711-e718.
13. HUSSAIN S, KHAYAT A, TOLAYMAT A et al. Nephrotoxicity in a child with perinatal HIV on tenofovir, didanosine and lopinavir/ritonavir. *Pediatr Nephrol*, 2006, *21* : 1034-1036.
14. TREMOULET AH, CAPPARELLI EV, PATEL P et al. Pediatric AIDS Clinical Trials Group. Population pharmacokinetics of lamivudine in human immunodeficiency virus-exposed and -infected infants. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, *51* : 4297-4302.
15. LEPREVOST M, GREEN H, FLYNN J et al. Pediatric European Network for the Treatment of AIDS 13 Study Group. Adherence and acceptability of once daily lamivudine and abacavir in human immunodeficiency virus type-1 infected children. *Pediatr Infect Dis J*, 2006, *25* : 533-537.
16. JULLIEN V, RAÏS A, URIEN S et al. Age-related differences in the pharmacokinetics of stavudine in 272 children from birth to 16 years : a population analysis. *Br J Clin Pharmacol*, 2007, *64* : 105-109.

17. REN Y, NUTTALL JJ, EGBERS C et al. High prevalence of subtherapeutic plasma concentrations of efavirenz in children. *J AIDS*, 2007, 45 : 133-136.
18. GREEN H, GIBB DM, WALKER AS et al. Paediatric European Network for the Treatment of AIDS (PENTA). Lamivudine/abacavir maintains virological superiority over zidovudine/lamivudine and zidovudine/abacavir beyond 5 years in children. *AIDS*, 2007, 21 : 947-955.
19. SAITOH A, FLETCHER CV, BRUNDAGE R et al. Efavirenz pharmacokinetics in HIV-1-infected children are associated with CYP2B6-G516T polymorphism. *J AIDS*, 2007, 45 : 280-285.
20. SCHERPBIER HJ, BEKKER V, PAUKRT D et al. Once-daily highly active antiretroviral therapy for HIV-infected children : safety and efficacy of an efavirenz-containing regimen. *Pediatrics*, 2007, 119 : e705-e715.
21. VON HENTIG N, KOENIGS C, ELANJIKAL S et al. Need for therapeutic drug monitoring in HIV-1 infected children receiving efavirenz doses according to international guidelines. *Eur J Med Res*, 2006, 11 : 377-380.
22. WIZNIA A, CHURCH J, EMMANUEL P et al. T20-310 Study Group. Safety and efficacy of enfuvirtide for 48 weeks as part of an optimized antiretroviral regimen in pediatric human immunodeficiency virus 1-infected patients. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, 26 : 799-805.
23. MACASSA E, DELAUGERRE C, TEGLAS JP et al. Change to a once-daily combination including boosted atazanavir in HIV-1-infected children. *Pediatr Infect Dis J*, 2006, 25 : 809-814.
24. WARSZAWSKI J, LECHENADEC J, FAYE A et al. Long-term nonprogression of HIV infection in children : evaluation of the ANRS prospective French Pediatric Cohort. *Clin Infect Dis*, 2007, 45 : 785-794.
25. BERK DR, FALKOVITZ-HALPERN MS, SULLIVAN B et al. Disease progression among HIV-infected children who receive perinatal zidovudine prophylaxis. *J AIDS*, 2007, 44 : 106-111.
26. DE MARTINO M, TOVO PA, BALDUCCI M et al. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. Italian Register for HIV Infection in Children and the Italian National AIDS Registry. *JAMA*, 2000, 284 : 190-197.
27. GORTMAKER SL, HUGHES M, CERVIA J et al., Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219 Team. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. *N Engl J Med*, 2001, 345 : 1522-1528.
28. PATEL K, HERNÁN MA, WILLIAMS PL et al. Long-term effectiveness of highly active antiretroviral therapy on the survival of children and adolescents with HIV infection : a 10-year follow-up study. *Clin Infect Dis*, 2008, 46 : 507-515.
29. LARRU B, RESINO S, BELLÓN JM et al. Long-term response to highly active antiretroviral therapy with lopinavir/ritonavir in pre-treated vertically HIV-infected children. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 61 : 183-190.
30. JUDD A, DOERHOLT K, TOOKEY PA et al. National Study of HIV in Pregnancy and childhood (NSHPC). Morbidity, mortality, and response to treatment by children in the United Kingdom and Ireland with perinatally acquired HIV infection during 1996-2006 : planning for teenage and adult care. *Clin Infect Dis*, 2007, 45 : 918-924.
31. RESINO S, RESINO R, MICHELOUD D et al. Long-term effects of highly active antiretroviral therapy in pretreated, vertically HIV type 1-infected children : 6 years of follow-up. *Clin Infect Dis*, 2006, 42 : 862-869.
32. GUILLÉN S, RAMOS JT, RESINO R et al. Impact on weight and height with the use of HAART in HIV-infected children. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, 26 : 334-338.
33. NESHEIM SR, KAPOGIANNIS BG, SOE MM et al. Trends in opportunistic infections in the pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras among HIV-infected children in the Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study, 1986-2004. *Pediatrics*, 2007, 120 : 100-109.
34. KOURTIS AP, BANSIL P, POSNER SF et al. Trends in hospitalizations of HIV-infected children and adolescents in the United States : analysis of data from the 1994-2003 Nationwide Inpatient Sample. *Pediatrics*, 2007, 120 : e236-e243.
35. DOERHOLT K, DUONG T, TOOKEY P et al. Outcomes for human immunodeficiency virus-1-infected infants in the United Kingdom and Republic of Ireland in the era of effective antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*, 2006, 25 : 420-426.
36. VAN ROSSUM AM, FRAAIJ PL, DE GROOT R. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. *Lancet Infect Dis*, 2002, 2 : 93-102.
37. VIGNOLES M, BARBONI G, AGOSTI MR et al. High frequency of primary mutations associated with antiretroviral drug resistance in recently diagnosed HIV-infected children. *Antivir Ther*, 2007, 12 : 1133-1137.
38. DELAUGERRE C, WARSZAWSKI J, CHAIX ML et al. Prevalence and risk factors associated with antiretroviral resistance in HIV-1-infected children. *J Med Virol*, 2007, 79 : 1261-1269.

39. FRAAIJ PL, VERWEEL G, VAN ROSSUM AM et al. Sustained viral suppression and immune recovery in HIV type 1-infected children after 4 years of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2005, *40* : 604-608.
40. RESINO S, BELLON JM, MUNOZ-FERNANDEZ MA, Spanish Group of HIV Infection. Antiretroviral activity and safety of lopinavir/ritonavir in protease inhibitor-experienced HIV-infected children with severe-moderate immunodeficiency. *J Antimicrob Chemother*, 2006, *57* : 579-582.
41. LUZURIAGA K, McMANUS M, MOFENSON et al. PACTG 356 Investigators. A trial of three antiretroviral regimens in HIV-1-infected children. *N Engl J Med*, 2004, *350* : 2471-2480.
42. RAMOS JT, DE JOSE MI, DUENAS J et al. on behalf of the Spanish Collaborative Group on HIV Infection in Children. Safety and antiviral response at 12 months of lopinavir/ritonavir therapy in human immunodeficiency virus-1-infected children experienced with three classes of antiretrovirals. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, *24* : 867-873.
43. DELAUGERRE C, TEGLAS JP, TRELUYER JM et al. Predictive factors of virologic success in HIV-1-infected children treated with lopinavir/ritonavir. *J AIDS*, 2004, *37* : 1269-1275.
44. SCHERPBIER HJ, BEKKER V, VAN LETH F et al. Long-term experience with combination antiretroviral therapy that contains nelfinavir for up to 7 years in a pediatric cohort. *Pediatrics*, 2006, *117* : e528-e536.
45. KING JR, NACHMAN S, YOGEV R et al. Efficacy, tolerability and pharmacokinetics of two nelfinavir-based regimens in human immunodeficiency virus-infected children and adolescents : pediatric AIDS clinical trials group protocol 403. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, *24* : 880-885.
46. STORM DS, BOLAND MG, GORTMAKER S et al. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219 Study Team. Protease inhibitor combination therapy, severity of illness, and quality of life among children with perinatally acquired HIV-1 infection. *Pediatrics*, 2005, *115* : e173-e182.
47. SAEZ-LLORENS X, VIOLARI A, DEETZ CO et al. Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, *22* : 216-224.
48. DUNN D. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy : a meta-analysis. *Lancet*, 2003, *362* : 1605-1611.
49. RUTSTEIN RM, GEBU KA, FLYNN PM et al. Immunologic function and virologic suppression among children with perinatally acquired HIV Infection on highly active antiretroviral therapy. *Med Care*, 2005, *43* : III15-III22.
50. KOVACS A, MONTEPIEDRA G, CAREY V et al. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 366 Study Team. Immune reconstitution after receipt of highly active antiretroviral therapy in children with advanced or progressive HIV disease and complete or partial viral load response. *J Infect Dis*, 2005, *192* : 296-302.
51. RESINO S, ALVARO-MECA A, DE JOSE MI et al. Low immunologic response to highly active antiretroviral therapy in naive vertically human immunodeficiency virus type 1-infected children with severe immunodeficiency. *Pediatr Infect Dis J*, 2006, *25* : 365-368.
52. NEWELL ML, PATEL D, GOETGHEBUER T, THORNE C et al. CD4 cell response to antiretroviral therapy in children with vertically acquired HIV infection : is it associated with age at initiation ? *J Infect Dis*, 2006, *193* : 954-962.
53. FAYE A, LE CHENADEC J, DOLLFUS C et al. Early versus deferred antiretroviral multidrug therapy in infants infected with HIV type 1. *Clin Infect Dis*, 2004, *39* : 1692-1698.
54. CHIAPPINI E, GALLI L, TOVO PA et al. Virologic, immunologic, and clinical benefits from early combined antiretroviral therapy in infants with perinatal HIV-1 infection. *AIDS*, 2006, *20* : 207-215.
55. CHADWICK EG, RODMAN JH, BRITTO P et al. Ritonavir-based highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected infants younger than 24 months of age. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, *24* : 793-800.
56. LUZURIAGA K, McMANUS M, CATALINA M et al. Early therapy of vertical human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection : control of viral replication and absence of persistent HIV-1-specific immune responses. *J Virol*, 2000, *74* : 6984-6991.
57. CHIRIBOGA CA, FLEISHMAN S, CHAMPION S et al. Incidence and prevalence of HIV encephalopathy in children with HIV infection receiving highly active anti-retroviral therapy (HAART). *J Pediatr*, 2005, *146* : 402-407.
58. VAN DER LINDEN D, HAINAUT M, GOETGHEBUER T et al. Effectiveness of early initiation of protease inhibitor-sparing antiretroviral regimen in human immunodeficiency virus-1 vertically infected infants. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, *26* : 359-361.
59. HIRT D, URIEN S, JULLIEN V et al. Age-related effects on nelfinavir and M8 pharmacokinetics : a population study with 182 children. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, *50* : 910-916.

60. BURGER DM, BERGSHOEFF AS, DE GROOT R et al. Maintaining the nelfinavir trough concentration above 0,8 mg/l improves virologic response in HIV-1-infected children. *J Pediatr*, 2004, *145* : 403-405.
61. STEIN DS, LOU Y, JOHNSON M, RANDALL S et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of amprenavir-containing combination therapy in HIV-1-infected children. *J Clin Pharmacol*, 2004, *44* : 1301-1308.
62. NOGUERA A, FORTUNY C, SANCHEZ E et al. Hyperlactatemia in human immunodeficiency virus-infected children receiving antiretroviral treatment. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, *22* : 778-782.
63. ROSSO R, FERRAZIN A, DI BIAGIO A et al. Consecutive blood lactate assessment in HIV-infected children : correlation with therapy and clinical characteristics. *Int J Infect Dis*, 2005, *9* : 173-175.
64. ROSSO R, DI BIAGIO A, FERRAZIN A et al. Fatal lactic acidosis and mimicking Guillain-Barré syndrome in an adolescent with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, *22* : 668-670.
65. CHURCH JA, MITCHELL WG, GONZALEZ-GOMEZ I et al. Mitochondrial DNA depletion, near-fatal metabolic acidosis, and liver failure in an HIV-infected child treated with combination antiretroviral therapy. *J Pediatr*, 2001, *138* : 748-751.
66. SAITOH A, FENTON T, ALVERO C et al. Impact of nucleoside reverse transcriptase inhibitors on mitochondria in human immunodeficiency virus type 1-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, *51* : 4236-4242.
67. BEREGSZASZI M, DOLLFUS C, LEVINE M et al. Longitudinal evaluation and risk factors of lipodystrophy and associated metabolic changes in HIV-infected children. *J AIDS*, 2005, *40* : 161-168.
68. SANCHEZ TORRES AM, MUNOZ MUNIZ R et al. Prevalence of fat redistribution and metabolic disorders in human immunodeficiency virus-infected children. *Eur J Pediatr*, 2005, *164* : 271-276.
69. CARTER RJ, WIENER J, ABRAMS EJ et al. Perinatal AIDS. Dyslipidemia among perinatally HIV-infected children enrolled in the PACTS-HOPE cohort, 1999-2004 : a longitudinal analysis. *J AIDS*, 2006, *41* : 453-460.
70. HARTMAN K, VERWEEL G, DE GROOT R et al. Detection of lipodystrophy in human immunodeficiency virus-1-infected children treated with highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*, 2006, *25* : 427-431.
71. TAYLOR P, WORRELL C, STEINBERG SM et al. Natural history of lipid abnormalities and fat redistribution among human immunodeficiency virus-infected children receiving long-term, protease inhibitor-containing, highly active antiretroviral therapy regimens. *Pediatrics*, 2004, *114* : e235-e242.
72. EUROPEAN PAEDIATRIC LIPODYSTROPHY GROUP. Antiretroviral therapy, fat redistribution and hyperlipidaemia in HIV-infected children in Europe. *AIDS*, 2004, *18* : 1443-1451.
73. TASSIOPOULOS K, WILLIAMS PL, SEAGE GR 3rd et al. Association of hypercholesterolemia incidence with antiretroviral treatment, including protease inhibitors, among perinatally HIV-infected children. *J AIDS*, 2008, *47* : 607-614.
74. ROSSO R, PARODI A, D'ANNUNZIO G et al. Evaluation of insulin resistance in a cohort of HIV-infected youth. *Eur J Endocrinol*, 2007, *157* : 655-659.
75. ERGUN-LONGMIRE B, LIN-SU K, DUNN AM et al. Effects of protease inhibitors on glucose tolerance, lipid metabolism, and body composition in children and adolescents infected with human immunodeficiency virus. *Endocr Pract*, 2006, *12* : 514-521.
76. HARTMAN K, VERWEEL G, DE GROOT R et al. Detection of lipodystrophy in human immunodeficiency virus-1-infected children treated with highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*, 2006, *25* : 427-431.
77. ENGELSON ES, ARPADI SM. Editorial comment : wanted-noninvasive interventions for lipodystrophy in HIV-infected children. *AIDS Read*, 2007, *17* : 456-457.
78. BONNET D, AGGOUN Y, SZEZEPANSKI et al. Arterial stiffness and endothelial dysfunction in HIV-infected children. *AIDS*, 2004, *18* : 1037-1041.
79. CHARAKIDA M, DONALD AE, GREEN H et al. Early structural and functional changes of the vasculature in HIV-infected children : impact of disease and antiretroviral therapy. *Circulation*, 2005, *112* : 103-109.
80. MCCOMSEY GA, O'RIORDAN M, HAZEN SL et al. Increased carotid intima media thickness and cardiac biomarkers in HIV infected children. *AIDS*, 2007, *11* : 921-927.
81. PUTHANAKIT T, OBERDORFER P, AKARATHUM N et al. Immune reconstitution syndrome after highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected thai children. *Pediatr Infect Dis J*, 2006, *25* : 53-58.
82. ANSELMI A, VENDRAME D, RAMPON O et al. Immune reconstitution in human immunodeficiency virus type 1-infected children with different virological responses to anti-retroviral therapy. *Clin Exp Immunol*, 2007, *150* : 442-450.

83. STEENHOFF AP, WOOD SM, SHAH SS et al. Cutaneous *Mycobacterium avium* complex infection as a manifestation of the immune reconstitution syndrome in a human immunodeficiency virus-infected child. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, 26 : 755-757.
84. MCCOMSEY G, BHUMBRA N, MA JF et al. First Pediatric Switch Study. Impact of protease inhibitor substitution with efavirenz in HIV-infected children : results of the First Pediatric Switch Study. *Pediatrics*, 2003, 111 : e275-e281.
85. VIGANO A, ALDROVANDI GM, GIACOMET V et al. Improvement in dyslipidaemia after switching stavudine to tenofovir and replacing protease inhibitors with efavirenz in HIV-infected children. *Antivir Ther*, 2005, 10 : 917-924.
86. ROSSO R, NASI M, DI BIAGIO A et al. Effects of the change from stavudine to tenofovir in human immunodeficiency virus-infected children treated with highly active antiretroviral therapy : studies on mitochondrial toxicity and thymic function. *Pediatr Infect Dis J*, 2008, 27 : 17-21.
87. VIGANÒ A, BRAMBILLA P, CAFARELLI L et al. Normalization of fat accrual in lipoatrophic, HIV-infected children switched from stavudine to tenofovir and from protease inhibitor to efavirenz. *Antivir Ther*, 2007, 12 : 297-302.
88. VAN DER LEE M, VERWEEL G, DE GROOT R et al. Pharmacokinetics of a once-daily regimen of lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected children. *Antivir Ther*, 2006, 11 : 439-445.
89. ROSSO R, DI BIAGIO A, DENTONE C et al. Lopinavir/ritonavir exposure in treatment-naïve HIV-infected children following twice or once daily administration. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 57 : 1168-1171.
90. MCKINNEY RE JR, RODMAN J, HU C et al. Long-term safety and efficacy of a once-daily regimen of emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-infected, therapy-naïve children and adolescents : Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol P1021. *Pediatrics*, 2007, 120 : e416-e423.
91. MONPOUX F, TRICOIRE J, LALANDE M et al. Treatment interruption for virological failure or as sparing regimen in children with chronic HIV-1 infection. *AIDS*, 2004, 18 : 2401-2409.
92. GIBB DM, DUONG T, LECLIZIO VA et al. Collaborative HIV Paediatric Study Steering Committee. Immunologic changes during unplanned treatment interruptions of highly active antiretroviral therapy in children with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23 : 446-450.
93. SAITOH A, FOCA M, VIANI RM et al. Clinical outcomes after an unstructured treatment interruption in children and adolescents with perinatally acquired HIV infection. *Pediatrics*, 2008, 121 : e513-e521.
94. LARRU B, DE MENDOZA C, BELLÓN JM et al. Predictive factors of virological success to salvage regimens containing protease inhibitors in HIV-1 infected children. *BMC Infect Dis*, 2007, 7 : 55.
95. LAMBERT JS. HIV vaccines in infants and children. *Paediatr Drugs*, 2005, 7 : 267-276.
96. KLUGMAN KP, MADHI SA, HUEBNER RE et al. Vaccine Trialists Group. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med*, 2003, 349 : 1341-1348.
97. ABZUG MJ, PELTON SI, SONG LY et al. Immunogenicity, safety, and predictors of response after a pneumococcal conjugate and pneumococcal polysaccharide vaccine series in human immunodeficiency virus-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*, 2006, 25 : 920-929.
98. LEVIN MJ, GERSHON AA, WEINBERG A et al. Administration of live varicella vaccine to HIV-infected children with current or past significant depression of CD4(+) T cells. *J Infect Dis*, 2006, 194 : 247-255.
99. ESPOSITO S, BOJANIN J, PORTA A et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* in human immunodeficiency virus-infected children treated with highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, 24 : 1117-1120.
100. YLITALO N, BROGLY S, HUGHES MD et al. Risk factors for opportunistic illnesses in children with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2006, 160 : 778-787.
101. GONA P, VAN DYKE RB, WILLIAMS PL et al. Incidence of opportunistic and other infections in HIV-infected children in the HAART era. *JAMA*, 2006, 296 : 292-300.
102. CHINTU C, BHAT GJ, WALKER AS et al. Co-trimoxazole as prophylaxis against opportunistic infections in HIV-infected Zambian children (CHAP) : a double-blind randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, 364 : 1865-1871.
103. THURET I, LACAÏLLE F, CANIONI D et al. Histopathology of the liver in adolescents co-infected with HIV and hepatitis C virus. *AIDS*, 2003, 17 : 2265-2267.
104. ENGLAND K, THORNE C, NEWELL ML. Vertically acquired paediatric coinfection with HIV and hepatitis C virus. *Lancet Infect Dis*, 2006, 6 : 83-90.
105. MICHELOUD D, JENSEN J, BELLÓN JM et al. Long-term response to highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting children : 6 years of follow-up. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, 26 : 1061-1064.

106. KEST H, BROGLY S, McSHERRY G et al. Malignancy in perinatally human immunodeficiency virus-infected children in the United States. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, *24* : 237-242.
107. KINCAID L. Modern HAART decreases cancers in children with HIV. *Lancet Oncol*, 2007, *8* : 103.
108. CHIAPPINI E, GALLI L, TOVO PA et al. Cancer rates after year 2000 significantly decrease in children with perinatal HIV infection : a study by the Italian Register for HIV Infection in Children. *J Clin Oncol*, 2007, *25* : 97-101.
109. THÖNI GJ, LALANDE M, BACHLARD G et al. Évolution de la qualité de vie des enfants et adolescents infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sous multithérapie antirétrovirale : effet de l'âge et du contexte familial. *Arch Pédiatr*, 2006, *13* : 130-139.
110. LEE GM, GORTMAKER SL, McINTOSH K et al. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219C Team. Quality of life for children and adolescents : impact of HIV infection and antiretroviral treatment. *Pediatrics*, 2006, *117* : 273-283.
111. GAUGHAN DM, HUGHES MD, OLESKE JM et al. for the Pediatric AIDS Clinical Trials Group 219C Team. Psychiatric Hospitalizations among children and youths with human Immunodeficiency virus infection. *Pediatrics*, 2004, *113* : 544-551.
112. MURPHY DA, MOSCICKI AB, VERMUND SH et al. Psychological distress among HIV(+) adolescents in the REACH study : effects of life stress, social support, and coping. *The Adolescent Medicine HIV/AIDS Research Network. J Adolesc Health*, 2000, *26* : 391-398.
113. FUNCK-BRENTANO I. Troubles psychiatriques des enfants infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). *Encycl Méd Chir (Paris), Pédiatrie*, 1998, 4-102-C-20, 8 pages.
114. MISDRAHI D, VILA G, FUNCK-BRENTANO I et al. DSM-IV mental disorders and neurological complications in children and adolescents with human immunodeficiency virus type 1 infection (HIV-1). *Eur Psychiatry*, 2004, *19* : 182-184.
115. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, COMMITTEE ON PEDIATRIC AIDS. Disclosure of illness status to children and adolescents with HIV infection. *Pediatrics*, 1999, *103* : 164-166.
116. GERSON AC, JOYNER M, FOSARELLI P et al. Disclosure of HIV diagnosis to children : when, where, why, and how. *J Pediatr Health Care*, 2001, *15* : 161-167.
117. FUNCK-BRENTANO I, COSTAGLIOLA D, SEIBEL N et al. Patterns of disclosure and perceptions of the human immunodeficiency virus in infected elementary school-age children. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1997, *151* : 978-985.
118. TROCMÉ N. Formations de l'inconscient et imaginaire chez l'enfant séropositif au VIH. *J Psychol*, 2003, *212* : 63-66.
119. CIRCULAIRE MINISTÉRIELLE n° 92-194 du 29 JUIN 1992. Accueil des enfants porteurs du de l'immunodéficience humaine (VIH) dans les établissements d'enseignement publics et privés sous contrat des premiers et second degrés.
120. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, COMMITTEE ON PEDIATRIC AIDS. Education of children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics*, 2000, *105* : 1358-1360.
121. TROCMÉ N. Quand adolescence rime avec séropositivité. *Santé mentale*, 2003, *75* : 12-16.
122. TROCMÉ N. Deux années de rencontres au sein d'un groupe d'adolescents séropositifs. *Le Journal de la Démocratie sanitaire*, 2002, *142*.
123. FUNCK-BRENTANO I, HEFEZ S, VEBER F et al. Intérêts et limites d'un groupe de parole pour adolescents infectés par le VIH. *Psychiatrie de l'enfant*, 2004, *2* : 341-391.
124. VAUDRE G, MARTELET S, COURPOTIN C et al. Adhésion au traitement antirétroviral chez l'enfant atteint d'une infection à VIH. *La Lettre de l'infectiologue*, 2001, *3* : 73-78.
125. MELLINS CA, BRACKIS-COTT E, DOLEZAL C et al. The role of psychosocial and family factors in adherence to antiretroviral treatment in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, *23* : 1035-1041.
126. TROCMÉ N, VAUDRE G, DOLLFUS C et al. Observance du traitement antirétroviral de l'adolescent séropositif pour le VIH. *Arch Pédiatr*, 2002, *9* : 1241-1247.
127. NAAR-KING S, TEMPLIN T, WRIGHT K et al. Psychosocial factors and medication adherence in HIV-positive youth. *AIDS Patient Care STDS* 2006, *20* : 44-47
128. LYON ME, TREXLER C, TOWNSEND CA et al. A family group approach to increasing adherence in HIV-infected youths : results of a pilot project. *Aids Patient Care STD*, 2003, *17* : 299-308.
129. FUNCK-BRENTANO I, DALBAN C, VEBER F et al. Evaluation of a peer support group therapy for HIV-infected adolescents. *AIDS*, 2005, *19* : 1501-1508.
130. MARTIN S, ELLIOTT-DESORBO DK, WOLTERS PL et al. Patient, caregiver and regimen characteristics associated with adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, *26* : 61-67.
131. GARVIE PA, LENSING S, RAI SN. Efficacy of a pill-swallowing training intervention to improve antiretroviral medication adherence in pediatric patients with HIV/AIDS. *Pediatrics*, 2007, *119* : e893-e899.

132. WILLIAMS PL, STORM D, MONTEPIEDRA G et al. Predictors of adherence to antiretroviral medications in children and adolescents with HIV infection. *Pediatrics*, 2006, *118* : e1745-e1757.
133. NAAR KING S, WRIGHT K, PARSONS JT et al. Healthy choices : motivational enhancement therapy for health risk behaviors in HIV-positive youth. *AIDS Educ Prev*, 2006, *18* : 1-11.
134. DECKER MR, SILVERMAN JG, RAJ A. Dating violence and sexually transmitted disease/HIV testing and diagnosis among adolescent females. *Pediatrics*, 2005, *116* : e272-e276.
135. CHOI KH, OPERARIO D, GREGORICH SE et al. Substance use, substance choice, and unprotected anal intercourse among young Asian American and Pacific Islander men who have sex with men. *AIDS Educ Prev*, 2005, *17* : 418-429.
136. GAROFALO R, DELEON J, OSMER E et al. Overlooked, misunderstood and at-risk : exploring the lives and HIV risk of ethnic minority male-to-female transgender youth. *J Adolesc Health*, 2006, *38* : 230-236.

ANNEXE 1. LES DIFFÉRENTES MOLÉCULES UTILISABLES CHEZ L'ENFANT : FORMES GALÉNIQUES, STATUT AMM ET DOSES

Molécules	Suspension buvable	Gélules ou comprimés disponibles	Âge minimal AMM	Libellé de l'AMM selon âge et/ou poids	Suggestions de simplifications ou utilisation hors AMM ; remarques diverses
Zidovudine Retrovir®	Sirop 10 mg/ml	Gél 100, 250 mg Cp 300 mg	3 mois	3 mois-12 ans : 90 à 160 mg/m ² × 3 ou 4/j Maxi : 200 mg × 4/j (> 12 ans : idem adulte)	< 6 semaines : 4 mg/kg × 2/j > 6 semaines : 8 mg/kg × 2/j
Lamivudine Epivir®	Sirop 10 mg/ml	Cp 150, 300 mg	3 mois	3 mois-12 ans : 4 mg/kg × 2/j maxi : 150 mg × 2/j (> 12 ans : idem adulte)	< 4 semaines : 2 mg/kg × 2/j > 4 semaines : 4 mg/kg × 2/j ou 8 mg/kg × 1/j
Zidovudine + lamivudine Combivir®	Non	Cp 300/150 mg	12 ans	Idem adulte	1/2 cp possible dès 20 kg si capable de les avaler
Stavudine Zerit®	Sirop à reconstituer 1 mg/ml	Gél 20, 30 mg	Nouveau-né	J0 à J13 : 0,5 mg/kg × 2/j > J14 et < 30 kg : 1 mg/kg × 2/j > 30 kg et < 60kg : 30 mg × 2/j (> 60 kg : idem adulte)	< 2 semaines : 0,5 mg/kg × 2/j > 2 semaines : 1 mg/kg × 2/j
Didanosine Videx®	Sirop à reconstituer 10 mg/ml, incluant anti-acide	Cp 50, 100, 150 mg Gél 125, 200, 250, 400 mg	3 mois	120 mg/m ² × 2/j ou 240 mg/m ² × 1/j 90 mg/m ² × 2/j ou 180 mg/m ² × 1/j si administré avec la zidovudine	< 4 mois : 2 mg/kg × 2/j > 4 mois : 4 mg/kg × 2/j ou 8 mg/kg × 1/j
Abacavir Ziagen®	Sirop 20 mg/ml	Cp 300 mg	3 mois	3 mois-12 ans : 8 mg/kg × 2/j maxi : 300 mg × 2/j (> 12 ans : idem adulte)	8 mg/kg × 2/j ou 16 mg/kg × 1/j Dose unique par jour validée > 2 ans
Abacavir + lamivudine Kivexa®	Non	Cp 600/300 mg	12 ans	Idem adulte	1/2 cp possible dès 20 kg si capable de les avaler
Emtricitabine Emtriva®	Sirop 10 mg/ml	Cp 200 mg	4 mois	6 mg/kg × 1/j Maxi : 240 mg/j Gél uniquement si > 33 kg Bio-équivalence cp/sirop : 200/240	
Ténofovir Viread®	Non	Cp 300 mg	18 ans	-	Expérience pédiatrique limitée 200 mg/m ² × 1/j ou 8 mg/kg × 1/j

suite du tableau page suivante ►

Molécules	Suspension buvable	Gélules ou comprimés disponibles	Âge minimal AMM	Libellé de l'AMM selon âge et/ou poids	Suggestions de simplifications ou utilisation hors AMM ; remarques diverses
Ténofovir + emtricitabine Truvada®	Non	Cp 300/200 mg	18 ans	–	Même remarque que pour Viread®
Névirapine Viramune®	Sirup 10 mg/ml	Cp 200 mg	2 mois	2 mois-8 ans : 4 mg/kg × 1/j pendant 2 semaines, puis 7 mg/kg × 2/j 8 ans-16 ans : 4 mg/kg × 1/j pendant 2 semaines, puis 4 mg/kg × 2/j Maxi : 400 mg/j, quel que soit l'âge (> 50kg : idem adulte)	0 à 2 mois : idem 2 mois-8 ans
Efavirenz Sustiva®	Sirup 30 mg/ml	Gél 50, 200 mg	3 ans et > 13 kg	En gélule : 13 à 15 kg : 200 mg × 1/j 15 à 20 kg : 250 mg × 1/j 20 à 25 kg : 300 mg × 1/j 25 à 32,5 kg : 400 mg × 1/j (> 40 kg : idem adulte) En sirop : 13 à 15 kg : 3 à 5 ans : 360 mg = 12 ml × 1/j > 5 ans : 270 mg = 9 ml × 1/j 15 à 20 kg : 3 à 5 ans : 390 mg = 13 ml × 1/j > 5 ans : 300 mg = 10 ml × 1/j 20 à 25 kg : 3 à 5 ans : 450 mg = 15 ml × 1/j > 5 ans : 360 mg = 12 ml × 1/j 25 à 32,5 kg : 3 à 5 ans : 510 mg = 17 ml × 1/j > 5 ans : 450 mg = 15 ml × 1/j 32,5 à 40 kg : 510 mg = 17 ml × 1/j > 40 kg : 720 mg = 24 ml × 1/j	13 mg/kg × 1/j Pas de données au-dessous de 3 ans Biodisponibilité du sirop plus faible que celle de la gélule
Nelfinavir Viracept® (commercialisation suspendue)	Poudre 50 mg/mesure Cp à 250 mg écrasés	Cp 250 mg	3 ans	25 à 30 mg/kg × 3/j 50 à 55 mg/kg × 2/j	< 3 mois : 50 mg/kg × 3/j ou 75 mg/kg × 2/j Préférez cp écrasés plutôt que poudre > 3 mois : 55 mg/kg × 2/j sous réserve d'un contrôle des taux sériques résiduels

suite du tableau page suivante ►

Molécules	Suspension buvable	Gélules ou comprimés disponibles	Âge minimal AMM	Libellé de l'AMM selon âge et/ou poids	Suggestions de simplifications ou utilisation hors AMM ; remarques diverses
Lopinavir/ritonavir Kaletra®	Sirop 80 mg/ 20 mg/ml (lopinavir/ ritonavir)	Cp 200/ 50 mg Cp 100/ 25 mg	2 ans	230 mg/m ² × 2/j Maxi : 400 mg × 2/j	< 15 kg : 12 mg/kg × 2/j > 15 kg : 10 mg/kg × 2/j Augmenter la posologie à 10 mg/kg × 2/j si association avec efavirenz, névirapine ou amprénavir Éthanol 42 p. 100 v/v a priori sans conséquence Tolérance du propylène glycol à évaluer chez nouveau-né et prématuré
Fosamprénavir Telzir®	Sirop 50 mg/ml	Cp 700 mg	6 ans	–	Utilisation toujours en association au ritonavir 10 mg/kg × 2/j + 100 mg × 2/j de ritonavir Propylène glycol à forte concentration : contre-indication chez le nouveau-né
Tipranavir Aptivus®	Non	Cp 600 mg	18 ans	–	Aucune donnée chez l'enfant
Atazanavir Reyataz®	Poudre 50 mg/ mesure	Gél 150, 200 mg	18 ans	–	> 50 kg : 300 mg × 1/j + 100 mg de ritonavir < 50 kg : 200 mg × 1/j + 100 mg de ritonavir
Indinavir Crixivan®	Non	Gél 100, 200 mg	4 ans	500 mg/m ² × 3/j sans boost de ritonavir	15 mg/kg × 2/j + 100 mg × 2/j de ritonavir
Saquinavir Fortovase®	Non	Gél 200 mg Cp 500 mg	16 ans	Idem adulte	Pas de donnée disponible

suite du tableau page suivante ►

Molécules	Suspension buvable	Gélules ou comprimés disponibles	Âge minimal AMM	Libellé de l'AMM selon âge et/ou poids	Suggestions de simplifications ou utilisation hors AMM ; remarques diverses
Darunavir Prezista®	Non	Cp 300 mg	18 ans		20 à 30 kg : (375 mg + 50 mg de ritonavir) × 2/j 30 à 40 kg : (450 mg +60 mg de ritonavir) × 2/j > 40 kg : (600 mg + 100 mg de ritonavir) × 2/j
Enfuvirtide Fuzeon®	Injection sous-cutanée	90 mg/ml	> 6 ans	2 mg/kg × 2/j	
Raltégravir Isentress®	Non	Cp 400 mg	18 ans		Aucune information
Maraviroc Celsentri®	Non	Cp 150 mg Cp 300 mg	18 ans		Aucune information

ANNEXE 2. CLASSIFICATION 1994 DE SÉVÉRITÉ CLINIQUE ET IMMUNOLOGIQUE DE L'INFECTION PAR LE VIH DE L'ENFANT (CDC, CENTERS FOR DISEASE CONTROL)

A. Classification clinique (résumée)	
Catégorie N	<i>Asymptomatique</i>
Catégorie A	<i>Symptômes mineurs</i> : lymphadénopathie, hépatosplénomégalie, dermatose, parotidite, infections ORL ou bronchiques récidivantes
Catégorie B	<i>Symptômes modérés</i> (liste non limitative) : infection bactérienne, pneumopathie lymphoïde, thrombopénie, anémie, neutropénie, zona, candidose ou herpès buccal récidivant, néphropathie, cardiopathie, léiomyosarcome
Catégorie C	<i>Symptômes sévères</i> : infection opportuniste, infections bactériennes sévères répétées, encéphalopathie, lymphome ou cancer, cachexie

La classification clinique (N, A, B, C) est croisée avec une classification biologique (I, II, III) (voir B).

B. Évaluation du degré de déficit immunitaire, fondé sur le taux de lymphocytes CD4 en fonction de l'âge (exprimé en valeur absolue et en pourcentage)				
		< 12 mois	1-5 ans	6-12 ans
I	Pas de déficit immunitaire			
	– pourcentage	≥ 25	≥ 25	≥ 25
	– valeur absolue (/mm ³)	≥ 1 500	≥ 1 000	≥ 500
II	Déficit immunitaire modéré			
	– pourcentage	15-24	15-24	15-24
	– valeur absolue (/mm ³)	750-1 499	500-999	200-499
III	Déficit immunitaire sévère			
	– pourcentage	< 15	< 15	< 15
	– valeur absolue (/mm ³)	< 750	< 500	< 200

Source : Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. MMWR, 1998, 47 (RR-4) : 1-38.

Primo-infection par le VIH

Le nombre de nouvelles infections est estimé en France à environ 5 000 en 2007. L'analyse des notifications obligatoires en France montre que la proportion de diagnostics d'infection par le VIH portés au moment d'une primo-infection symptomatique augmente parmi les nouvelles découvertes d'infection (10 p. 100 en 2007, versus 7 p. 100 en 2005). En revanche, la proportion d'infections récentes (datant de moins de 6 mois) reste stable entre 2003 et 2007 et représente 23,6 p. 100 des nouveaux diagnostics [1]. Elle est plus élevée chez les hommes (28 p. 100) que chez les femmes (15 p. 100), et chez les personnes contaminées par des rapports homosexuels (41 p. 100) que par des rapports hétérosexuels (35 p. 100). Elle est plus élevée chez les personnes de nationalité française (35 p. 100) que chez les personnes originaires d'Afrique subsaharienne (8 p. 100) et chez les personnes âgées de moins de 40 ans que chez les plus âgées.

Un nombre encore important de personnes sont dépistées à distance de la contamination, alors même qu'on évalue à 40-90 p. 100 la proportion de primo-infections par le VIH symptomatiques [2, 3]. En France en 2002-2003, seulement 8 p. 100 du nombre estimé de nouvelles contaminations étaient diagnostiqués au moment de la primo-infection [4].

QUAND ÉVOQUER UNE PRIMO-INFECTION PAR LE VIH ?

Le diagnostic de primo-infection par le VIH reste insuffisamment évoqué, même si les symptômes de la primo-infection représentent une cause potentielle de recours médical. Sa méconnaissance est principalement liée à la faible spécificité des symptômes [2, 3, 5]. La formation des urgentistes et des médecins de ville devrait être renforcée pour en améliorer le dépistage précoce.

Diagnostic clinique

Une primo-infection par le VIH doit être recherchée devant des signes cliniques compatibles avec un syndrome viral aigu persistant (fièvre > 7 jours) associé à une polyadénopathie, à des manifestations cutanéomuqueuses et/ou neurologiques (Tableau 10-I) et/ou après toute situation à risque sexuel. Les symptômes surviennent entre 10 et 15 jours suivant la contamination ; ils sont associés à des anomalies biologiques hématologiques (thrombopénie, neutropénie, hyperlymphocytose ou lymphopénie précoce) et/ou à une cytolyse hépatique. Ils s'amendent spontanément en 2 à 4 semaines, les adénopathies pouvant persister plus longtemps. Les principaux diagnostics différentiels de la primo-infection par le VIH sont les syndromes mononucléosiques (EBV, CMV, toxoplasmose...), la grippe, les hépatites virales aiguës, les infections streptococciques et la syphilis. Ainsi les explorations dans un contexte fébrile aigu doivent-elles inclure la recherche d'une infection par le VIH, y compris en l'absence de risque reconnu de transmission du VIH.

Tableau 10-I Fréquence des anomalies cliniques et biologiques au moment de la primo-infection

Symptômes	Fréquence (p. 100)
Fièvre	> 90
Amaigrissement	19-50
Pharyngite	40-77
Éruption maculopapuleuse	55-73
Ulcérations buccales et/ou génitales	30-40
Polyadénopathie	57
Myalgies, arthralgies	30-60
Troubles digestifs : diarrhée, nausées	33
Céphalées	29-55
Autres signes neurologiques	13
Thrombopénie (< 150 000 plaquettes)	74
Neutropénie, anémie	35, 26
Lymphopénie (< 1 000)	30
Cytolyse hépatique	23-46

Le nombre d'infections sexuellement transmissibles (IST) continue à augmenter en France chez les hommes (syphilis, lymphogranulomatose vénérienne, gonococcie, chlamydiae) et chez les femmes (gonococcie), et un dialogue médecin/patient incluant une proposition systématique de dépistage des autres IST dont le VIH et le VHB est recommandé chez toute personne atteinte d'IST [6-9].

Diagnostic virologique

La mesure de l'ARN VIH plasmatique doit être proposée en présence de symptômes cliniques ou de notion de contagé (il peut être détecté dès 7 à 10 jours après la contamination). À défaut, la recherche d'une antigénémie p24 peut être prescrite. Les tests ELISA « combinés » permettant de détecter les anticorps anti-VIH et l'Ag p24 sont intéressants car ils peuvent être positifs dès 15 jours après l'infection. Un résultat de sérologie VIH négatif associé à un ARN VIH positif signe une primo-infection en cours. Dans le contexte de primo-infection, les tests rapides ne sont pas utiles s'ils sont réalisés très précocement après l'infection, car ils risquent d'être négatifs ; en revanche, comme les tests ELISA standard, ils détectent les anticorps trois semaines à un mois après l'infection.

Définition des primo-infections par le VIH

- *Infection aiguë* : ELISA négatif ou faiblement positif, avec Western-blot négatif ou incomplet (≤ 1 anticorps) et ARN VIH positif et/ou Ag p24 positif.
- *Infection récente* : ELISA positif avec Western-blot VIH-1 incomplet (≥ 2 anticorps, avec présence de l'anticorps anti-p24 associé à un anticorps anti-gp160 ou anti-gp120 ou anti-gp41) et ARN VIH positif et/ou Ag p24 positif.

INTÉRÊT D'UN TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL DÈS LA PRIMO-INFECTION

Les arguments en faveur d'un traitement précoce sont d'ordre clinique, virologique et de santé publique ; ils sont cependant discutés au regard de la chronicité de l'infection [10, 11]. La primo-infection se caractérise par une phase de réplication virale intense associée à une dissémination virale rapide et à des altérations précoces du système immunitaire. Les objectifs d'un traitement précoce sont multiples : traiter les symptômes de primo-infection ; limiter la dissémination et la diversité virale associée ; diminuer l'état d'hyperactivation du système immunitaire (qui en soi est un facteur péjoratif) ; limiter la déplétion lymphocytaire du secteur digestif (ou GALT) rapidement observée après l'infection et prévenir la constitution rapide d'un déficit immunitaire sévère. En résumé, l'objectif général d'un traitement très précoce après l'infection est de limiter la destruction des lymphocytes CD4 et/ou de restaurer le pool de CD4 périphériques et tissulaires pour préserver les fonctions immunes [12, 13]. Une réponse virologique optimale peut être obtenue chez plus de 80 p. 100 des patients observants au traitement, parallèlement à la remontée des CD4 au-dessus de 500/mm³ [14-16]. Des arguments de santé publique plaident également en faveur d'une intervention thérapeutique visant à diminuer la charge virale plasmatique et génitale, en raison du risque très élevé de transmission sexuelle du VIH à cette phase [17-20].

ÉVOLUTION DES PATIENTS NON TRAITÉS

En France, la majorité des patients ne sont plus traités au moment de la primo-infection : ainsi, dans la cohorte ANRS PRIMO en 2007, seulement 27 p. 100 des patients ont reçu un traitement antirétroviral à ce stade. Il faut rappeler qu'en l'absence de traitement, d'une part, la remontée spontanée des CD4 après la primo-infection est le plus souvent limitée et que, d'autre part, une diminution rapide des CD4 à distance de la primo-infection est observée dès les premières années [21]. En effet, 34 p. 100 des patients non traités présentaient des CD4 inférieurs à 350/mm³ deux ans après l'inclusion dans la cohorte PRIMO, mais le risque d'avoir des CD4 inférieurs à 350/mm³ était de 77 p. 100 chez les patients ayant un niveau de CD4 inférieur à 500/mm³ à l'inclusion [21].

Les facteurs prédictifs de la diminution rapide des CD4 à moins de 350/mm³ sont, lors de la primo-infection : 1) le statut clinique (nombre de symptômes, présence de signes neurologiques) ; 2) un taux de CD4 bas ; 3) des marqueurs virologiques d'ARN VIH et d'ADN VIH cellulaire élevés au moment de la primo-infection [5, 21, 22]. Les valeurs d'ARN VIH et d'ADN VIH sont d'autant plus importantes à considérer que les CD4 sont inférieurs à 500/mm³. L'ARN VIH mesuré au moment de la primo-infection est prédictif du niveau de réplication virale atteint spontanément ou après l'arrêt de traitement au plateau [21-25].

LIMITES D'UN TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL PRÉCOCE

La revue des études thérapeutiques publiées au moment de la primo-infection incite à considérer le délai de mise en route du traitement après la contamination, point critique pour l'évaluation du rapport bénéfices/risques des antirétroviraux. Un bénéfice en termes de limitation de la diversification virale et du réservoir, et de préservation des réponses immunes n'est attendu qu'avec une intervention thérapeutique très précoce, dès les premiers jours ou premières semaines de l'infection, avant la diffusion du virus et la destruction des lymphocytes

CD4 périphériques et tissulaires, en particulier digestifs. Ultérieurement, le réservoir viral est constitué et les capacités de restauration immune sont déjà altérées, notamment dans le GALT, limitant le bénéfice observé dans la plupart des études [13]. La discussion d'un « traitement précoce » concerne en fait les deux premiers mois de l'infection.

De plus, la prescription d'un traitement dès la découverte de l'infection se heurte à plusieurs difficultés :

- il s'agit d'un moment où l'individu est en situation de vulnérabilité, ce qui peut induire des difficultés d'adhésion au traitement et expose, en cas de mauvaise observance, à l'apparition de mutations de résistance aux antirétroviraux limitant les options thérapeutiques ultérieures ;

- la toxicité possible du traitement reste un facteur limitant potentiel. Les données de tolérance à court terme sont en effet préoccupantes dans les cohortes et les essais, y compris dans le traitement de la primo-infection [16, 26]. Dans l'étude QUEST, 58 p. 100 des patients avaient eu un effet indésirable sérieux, ou de grade 3-4, pendant les 48 premières semaines du traitement, et 21 p. 100 avaient interrompu leur traitement à cause d'une toxicité [26]. Les molécules récentes, qui ont des profils de toxicité immédiate et à moyen-long terme plus favorables que celles prescrites auparavant, du moins dans l'infection chronique, pourraient être mieux tolérées ;

- comme discuté ci-dessus, le bénéfice immunologique d'un traitement antirétroviral précoce, en termes de préservation des réponses immunes spécifiques anti-VIH, est limité [27]. Malheureusement, les tentatives de stimulation et/ou d'amplification des réponses CD4 et/ou CD8 anti-VIH par différentes interventions immunes (vaccins thérapeutiques, interruptions séquentielles, interféron α , interleukine 2) associées aux antirétroviraux se sont avérées peu efficaces pour contrôler la réplication virale après l'arrêt du traitement [25, 28-31].

Des essais thérapeutiques futurs devraient évaluer des traitements antirétroviraux « intensifiés » (comportant plusieurs classes thérapeutiques) prescrits précocement, pour limiter l'agression virale initiale et ses conséquences immunologiques.

LIMITES D'UN TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL TRANSITOIRE

Un traitement antirétroviral transitoire n'a pas d'impact immunovirologique persistant à distance de l'arrêt thérapeutique : plusieurs études récentes montrent maintenant qu'un traitement transitoire ne modifie pas le plateau viral à distance de l'arrêt et qu'il ne permet pas de préserver à moyen terme le gain de CD4 obtenu sous traitement. De plus, peu de patients présentent un contrôle viral spontané et prolongé après l'arrêt, quelles qu'en soient ses modalités ; les CD4 et l'ARN VIH après l'arrêt dépendent des niveaux mesurés au moment de la primo-infection, indépendamment du délai d'initiation du traitement et de sa durée [23, 28-37].

Au vu de ces données, et dans l'attente des résultats en 2009 de l'essai randomisé SPARTAC, évaluant le bénéfice d'un traitement court sur l'évolution des CD4 chez des patients traités ou non au cours d'une infection aiguë ou récente (<https://portal.nih.ac.uk/>), il paraît licite de ne plus interrompre un traitement initié au moment de la primo-infection.

RECOMMANDATIONS

Nécessité d'une prise en charge rapide des primo-infections

Même si la prescription d'un traitement antirétroviral concerne moins de 30 p. 100 des patients dont le diagnostic est porté dès la primo-infection, il ne faut pas retarder le dépistage

large et la prise en charge précoce des personnes nouvellement contaminées par le VIH, ainsi que le dépistage des autres IST et des hépatites virales. La réalisation rapide d'un bilan initial demeure une priorité, à titre individuel et collectif (BIIa).

Un effort important doit être réalisé pour proposer un dépistage aux partenaires récents possiblement à l'origine de la transmission ou contaminés secondairement. Le médecin doit insister sur les méthodes de prévention, compte tenu du risque élevé de transmission virale dans cette phase de réplication virale intense, qui peut justifier la prescription d'un traitement chez certains patients en l'absence d'indication clinique ou immunologique (BIIa) [20]. Des consultations de prévention doivent être proposées chaque fois que possible.

Test génotypique de résistance aux antirétroviraux et détermination du sous-type

En France, la fréquence des virus résistant à au moins une classe d'antirétroviraux au moment de la primo-infection restait stable en 2005-2006 à 10 p. 100, dont 1,8 p. 100 de virus résistant à deux ou trois classes [38]. La réalisation d'un test génotypique de résistance avec détermination du sous-type viral est recommandée pour adapter rapidement le traitement initial en cas de résistance et/ou d'échec virologique précoce, ou pour prescrire d'emblée un traitement adapté si celui-ci est différé (AIIa). En effet, la réponse virologique est moins bonne chez les patients porteurs d'un virus résistant si le traitement n'est pas adapté aux mutations de résistance, comparé à la réponse en cas de virus sauvage et/ou de traitement adapté aux résistances [39, 40].

Indications du traitement antirétroviral

Au cours de la primo-infection, le traitement est recommandé dans les deux situations suivantes :

- chez les patients présentant des symptômes sévères, en particulier neurologiques, et/ou durables, et/ou en cas d'infection opportuniste (AIIa) ;
- chez les patients ayant un déficit immunitaire modéré à sévère au moment du diagnostic, avec un taux de CD4 inférieur à $350/\text{mm}^3$ (AIIa).

Le traitement peut être envisagé chez les patients ayant un taux de CD4 compris entre 350 et $500/\text{mm}^3$, en particulier si la valeur d'ARN VIH mesurée est supérieure à $100\,000$ copies/ml (soit $5 \log_{10}$) et/ou l'ADN VIH cellulaire est supérieur à $3,4 \log$ copies/ 10^6 PBMC. En l'absence de traitement, ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance rapprochée (BIIa).

Le traitement n'est pas recommandé chez les patients ayant une primo-infection paucisymptomatique ou asymptomatique, et ayant des CD4 supérieurs à $500/\text{mm}^3$, sauf situation individuelle justifiant l'obtention d'une inhibition rapide et complète de la réplication virale (BIIa).

La primo-infection diagnostiquée en cours de grossesse relève d'une indication de traitement (*voir* Chapitre 8).

Si un traitement est envisagé, l'information donnée aux patients doit être claire, complète et comprise, en particulier sur les bénéfices attendus du traitement, mais aussi sur les effets indésirables. Un effort particulier doit être porté sur l'accompagnement et l'éducation thérapeutique, comme pour un premier traitement en phase chronique, pour optimiser l'adhésion.

Il est recommandé aux cliniciens de privilégier l'inclusion des patients dans les essais thérapeutiques, s'ils existent, et dans la cohorte ANRS PRIMO (service d'Épidémiologie, Inserm U822, Le Kremlin-Bicêtre ; téléphone : 01 49 59 19 75).

Modalités du traitement antirétroviral

Le traitement, s'il est indiqué, doit être instauré rapidement en expliquant au patient la nécessité d'une adhésion maximale. Il privilégie une trithérapie comportant deux INTI et un IP/r, pour des raisons de puissance, de rapidité d'efficacité dans une phase de réplication virale très active, de forte barrière génétique et d'épidémiologie virologique (BII). Le lopinavir/r, présente l'avantage de sa formulation combinée au ritonavir. Le darunavir/r n'a pas encore été évalué au moment de la primo-infection, mais sa puissance virologique chez des patients naïfs ayant une charge virale élevée pourrait amener à le prescrire dès la primo-infection. La prescription de deux INTI associés à l'efavirenz est à envisager avec prudence : elle pose les problèmes de la barrière génétique des INNTI sur des virémies parfois très élevées, de la tolérance neuropsychique de l'efavirenz en période de stress, de la possibilité d'un arrêt intempestif chez des patients plus vulnérables et sur l'absence habituelle de résultats du génotype de résistance quand on décide de traiter rapidement [41]. Un allègement thérapeutique avec un INNTI ou un IP/r en monoprise pourrait être proposé après l'obtention d'un ARN VIH indétectable, au cas par cas. Comme dans l'infection chronique, un accompagnement et des consultations d'éducation thérapeutique doivent être proposés chaque fois que possible. Le traitement initié au moment de la primo-infection sera poursuivi à long terme (sauf protocole thérapeutique), comme dans l'infection chronique. Son interruption systématique n'est plus recommandée (Alla).

Objectif du traitement antirétroviral

L'objectif est d'obtenir un ARN VIH inférieur à 50 copies/ml entre trois et six mois après le début du traitement, associé à une stabilité du taux de CD4 au-dessus de 500/mm³ (IIC) [42-43].

Suivi clinique et biologique des patients non traités

Chez les patients non traités d'emblée, un suivi régulier et rapproché des paramètres cliniques, immunitaires et virologiques est recommandé pendant la première année : tous les mois pendant les trois premiers mois chez les patients ayant des CD4 inférieurs à 500/mm³ et à trois mois chez les autres patients ; puis tous les trois mois, pour évaluer la progression initiale et estimer le niveau d'équilibre immunovirologique atteint entre trois et six mois après l'infection. Ensuite, le suivi et les indications de traitement sont identiques à ceux des patients en phase d'infection chronique (Ala).

Points forts

- En 2006-2007 en France, le nombre de personnes diagnostiquées au moment de la primo-infection à VIH restait faible par rapport à l'estimation des nouvelles infections. Un effort particulier de formation et d'information doit être fait pour améliorer la reconnaissance des symptômes associés à un syndrome rétroviral aigu.
- En l'absence de traitement, le risque de baisse rapide des lymphocytes CD4 est important lorsque, au moment de la primo-infection, le taux de CD4 est inférieur à 500/mm³ ou lorsque les niveaux d'ARN VIH et/ou d'ADN VIH sont élevés. En l'absence de traitement, cette situation nécessite une surveillance rapprochée dans les premiers mois.
- Dans les études observationnelles récentes, un traitement antirétroviral transitoire ne s'accompagne pas d'un bénéfice persistant sur les CD4 et l'ARN VIH après interruption thérapeutique. Les résultats de l'essai randomisé SPARTAC sont en attente.

Le groupe d'experts recommande :

- de proposer un dépistage du VIH et des IST, dont le VHB, devant tout tableau clinique infectieux aigu compatible avec une primo-infection, devant toute infection sexuellement transmissible ou toute prise de risque, et de porter un effort particulier pour une proposition de dépistage des partenaires (BIIa) ;
- d'informer le patient sur le risque très élevé de transmission du VIH au moment de la primo-infection et sur les modalités de prévention de ce risque (AIIa) ;
- de réaliser un test génotypique de résistance dès le diagnostic (AIIa) ;
- de prescrire rapidement une trithérapie antirétrovirale comportant deux INTI et un IP/r aux patients ayant des symptômes sévères et/ou durables et/ou en cas de déficit immunitaire avec des CD4 inférieurs à 350/mm³ (AIIa) et de la discuter chez les patients ayant un taux de CD4 supérieur à 350/mm³ avec un ARN VIH supérieur à 100 000 copies/ml. Il est recommandé de poursuivre le traitement, sans l'interrompre à distance de la primo-infection, comme dans l'infection chronique (BIIa) ;
- de continuer d'inclure les patients dans les essais et les cohortes pour améliorer les connaissances thérapeutiques et épidémiologiques sur la primo-infection à VIH (AIII).

BIBLIOGRAPHIE

1. PILLONEL J. Surveillance de l'infection à VIH/Sida en France, 2006. BEH, 2007, 46-47 : 386-393.
2. KAHN JO, WALKER BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. N Engl J Med, 1998, 339 : 33-39.
3. HOEN B. Primo-infection par le VIH. VIH. Paris, Doin, 2007 : 71-76.
4. LIEVRE L, DEVEAU C, GERBE J et al. Yearly number of patients diagnosed with primary HIV-1 infection in France estimated by a capture-recapture approach. AIDS, 2006, 20 : 2392-2395.
5. KELLEY CF, BARBOUR JD, HECHT FM. The relation between symptoms, viral load, and viral load set point in primary HIV infection. J AIDS, 2007, 45 : 445-448.
6. BOUYSSÉAU-MICHEL A, GALLAY A, JANIER M et al. Surveillance de la syphilis en France, 2000-2006 : recrudescence des diagnostics en 2006. BEH, 2008, 5-6 : 39-42.
7. GALLAY A, CLERC M, KREPLAK G et al. Un nombre de diagnostic de lymphogranulomatose vénérienne rectale encore élevé en 2006 en France. BEH, 2008, 5-6 : 37-39.
8. GOULET V, LAURENT E et les biologistes du réseau Rénachla. Augmentation des diagnostics d'infections à *Chlamydia trachomatis* en France : analyse des données Rénachla de 2003 à 2006. BEH, 2008, 5-6 : 42-46.
9. GALLAY A, BOUYSSÉAU-MICHEL A, LASSAU F et al. et les laboratoires du réseau Renago. Les infections à *Neisseria gonorrhoeae* en France en 2006 : progression importante chez les femmes et augmentation persistante des résistances à la ciprofloxacine. BEH, 2008, 5-6 : 33-34.
10. SMITH DE, WALKER BD, COOPER DA et al. Is antiretroviral treatment of primary HIV infection clinically justified on the basis of current evidence ? AIDS, 2004, 18 : 709-718.
11. BLANKSON JN. Primary HIV-1 infection : to treat or not to treat ? AIDS Read, 2005, 15 : 245-251.
12. MEHANDRU S, POLES MA, TENNER-RACZ K et al. Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4 T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract. J Exp Med, 2004, 200 : 761-770.
13. GUADALUPE M, REAY E, SANKARAN S et al. Severe CD4 T-cell depletion in gut lymphoid tissue during primary human immunodeficiency virus type 1 infection and substantial delay in restoration following highly active antiretroviral therapy. J Virol, 2003, 77 : 11708-11717.
14. HOEN B, DUMON B, HARZIC M et al. Highly active antiretroviral therapy initiated early in the course of symptomatic primary HIV-1 infection : results of the ANRS 053 trial. J Infect Dis, 1999, 180 : 1342-1346.

15. BERREY MM, SCHAKER T, COLLIER AC et al. Treatment of primary human immunodeficiency virus type 1 infection with potent antiretroviral therapy reduces frequency to rapid progression to AIDS. *J Infect Dis*, 2001, **183**: 1466-1575.
16. SCHIFFER V, DEVEAU C, MEYER L et al. Recent changes in the management of primary HIV-1 infection : results from the French PRIMO cohort. *HIV Med*, 2004, **5**: 326-333.
17. PAO D, FISHER M, HUE G et al. Transmission of HIV-1 during primary infection : relationship to sexual risk and sexually transmitted infections. *AIDS*, 2005, **19**: 85-90.
18. BRENNER BG, ROGER M, ROUTY JP et al. High rates of forward transmission events after acute/early HIV-1 infection. *J Infect Dis*, 2007, **195**: 951-959.
19. CHAIX ML, GALIMAND J, DESCAMPS D et al. Are patients with acute HIV-1 infection the major source of HIV transmission in France ? A 5 year survey in the ANRS PRIMO Network. XVII International HIV Drug Resistance Workshop. Sitges, 2008, abstract 136.
20. CASTILLA J, DEL ROMERO J, HERNANDO V et al Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J AIDS*, 2005, **40**: 96-101.
21. GOJJARD C, BONAREK M, MEYER L et al. The CD4 cell count and HIV DNA level are independent predictors of progression after primary HIV-1 infection in untreated patients. *Clin Infect Dis*, 2006, **42**: 709-715.
22. ROUJIOUX C, HUBERT JB, BURGARD M et al. Early levels of HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells are predictive of disease progression independently of HIV-1 RNA levels and CD4 T cell counts. *J Infect Dis*, 2005, **192**: 46-55.
23. DESQUILBET L, GOJJARD C, ROUJIOUX C et al. Does transient HAART during primary HIV-1 infection lower the virological plateau ? *AIDS*, 2004, **18**: 2361-2369.
24. FRASER C, HOLLINGSWORTH TD, CHAPMAN R et al. Variation in HIV-1 plateau viral load : epidemiological analysis and an evolutionary hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**: 17441-17446.
25. GOJJARD C, MARCELLIN F, HENDEL-CHAVEZ H et al. Interruption of antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection : impact of a therapeutic vaccination strategy combined with IL-2 compared to IL-2 alone in the ANRS 095 randomized study. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2007, **23**: 1105-1113.
26. HOEN B, COOPER DA, LAMPE FC et al. Predictors of virological outcome and safety in primary HIV type 1-infected patients initiating quadruple antiretroviral therapy : QUEST GW PROB3005. *Clin Infect Dis*, 2007, **45**: 381-390.
27. PANTALEO G, KOUP RA. Correlates of immune protection in HIV-1 infection : what we know, what we don't know and what we should know ? *Nat Med*, 2004, **10**: 806-810.
28. KINLOCH-DE-LOES S, HOEN B, SMITH de et al. Impact of therapeutic immunization on HIV-1 viremia after discontinuation of antiretroviral therapy initiated during acute infection. *J Infect Dis*, 2005, **192**: 607-617.
29. HOEN B, FOURNIER I, LACABARATZ C et al. Structured treatment interruptions in primary HIV infection : the ANRS 100 PRIMSTOP trial. *J AIDS*, 2005, **40**: 307-316.
30. EMILIE D, ROUSSILLON C, CHAIX ML et al. A multicentre randomised trial comparing continuous HAART to treatment interruptions in addition or not with Peg-interferon alpha-2b (Peg-IFN) in 90 acute HIV-1 infected patients (ANRS 112 INTERPRIM Trial). ICAAC, Chicago, 2007, abstract 1937.
31. LAMPE FC, PORTER K, KALDOR J et al. Effect of transient antiretroviral treatment during acute HIV infection : comparison of the Quest trial results with CASCADE natural history study. *Antivir Ther*, 2007, **12**: 189-193.
32. KAUFMANN D, LICHTERFELD M, ALTFELD M et al. Limited durability of viral control following treated acute HIV infection. *PLoS Med*, 2004, **1**: 137-148.
33. HECHT FM, WANG L, COLLIER A et al. A multicenter observational study of the potential benefits of initiating combination antiretroviral therapy during acute HIV infection. *J Infect Dis*, 2006, **194**: 725-733.
34. FIDLER S, FOX J, TOULOUMI G et al. Slower CD4 cell decline following cessation of a 3 month course of HAART in primary HIV infection : findings from an observational cohort. *AIDS*, 2007, **21**: 1283-1291.
35. VOLDERBING P, CONNICK E, BOSCH E et al. Interrupted antiretroviral therapy of acute compared to recent HIV infection : final results of ACTG 371. 15th CROI, Boston, 2008, abstract 693.
36. SENG R, GOJJARD C, DESQUILBET L et al. Rapid CD4 cell decrease after transient cART initiated during primary HIV infection (ANRS PRIMO & SEROCO cohorts). *J AIDS*, 2008, *in press*.
37. ROSENBERG E, ATFELD M, POON SH et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature*, 2000, **407**: 523-526.

38. CHAIX ML, DESCAMPS D, HARZIC M et al. Stable prevalence of genotypic drug resistance mutations but increase in non-B virus among patients with primary HIV-1 infection in France. *AIDS*, 2003, 17 : 2635-2643.
39. CHAIX ML, DESQUILBET L, DESCAMPS D et al. Response to HAART in French patients with resistant HIV-1 treated at primary infection : ANRS resistance network. *Antivir Ther*, 2007, 12 : 1305-1310.
40. FOX J, DUSTAN S, McCLURE M et al. Transmitted drug-resistant HIV-1 in primary HIV-1 infection, incidence, evolution and impact on response to antiretroviral therapy. *HIV Med*, 2006, 7: 477-783.
41. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. January 29, 2008 (<http://aidsinfo.nih.gov/Guidelines>), pages 42-43.
42. LEWDEN C, CHENE G, MORLAT P et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J AIDS*, 2007, 46 : 72-77.
43. LOHSE N, HANSEN Ab, PEDERSEN G et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med*, 2007, 146 : 87-95.

Pharmacologie des antirétroviraux

Les médicaments antirétroviraux sont regroupés en cinq classes pharmacologiques. Au sein d'une même classe, les caractéristiques pharmacodynamiques (mécanisme d'action sur la cible virale) et pharmacocinétiques (en particulier les voies d'élimination) sont souvent proches. Les caractéristiques pharmacocinétiques (c'est-à-dire absorption, distribution et élimination) conditionnent le niveau d'exposition dans l'organisme. La connaissance de ces propriétés permet d'optimiser le traitement au regard de la puissance virologique de la molécule et des interactions médicamenteuses entre antirétroviraux. La relation concentration-effet, démontrée pour certains de ces médicaments, permet de proposer dans certaines circonstances une individualisation de la posologie avec l'aide du suivi thérapeutique pharmacologique. La notion de quotient inhibiteur permet de relier la concentration mesurée du médicament (le plus souvent la concentration résiduelle) au degré de résistance du virus mesuré soit par le phénotype de résistance, soit par le nombre de mutations du génotype viral [1, 2] (voir Chapitre 13).

Les caractéristiques pharmacocinétiques des antirétroviraux disponibles et leurs principales interactions lorsqu'ils sont associés sont résumées dans ce chapitre. Les indications actuelles du suivi thérapeutique pharmacologique des INN et des IP sont rappelées à la fin du chapitre.

PHARMACOCINÉTIQUE DES ANTIRÉTROVIRAUX

Les caractéristiques des antirétroviraux disponibles en 2008 sont résumées dans le tableau 11-1.

- Les *inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse* (INTI) sont des prodrogues d'analogues des substrats de l'enzyme. Seuls leurs dérivés triphosphorylés dans la cellule sont actifs. Le ténofovir est l'unique représentant des analogues nucléotidiques, il est diphosphorylé par la cellule. La biodisponibilité des INTI est en général bonne (excepté pour le ténofovir, pour lequel des artifices chimique et galénique tendent à l'améliorer). Ils sont peu fixés aux protéines plasmatiques et éliminés dans les urines sous forme inchangée, sauf la zidovudine et l'abacavir qui sont en partie glucuroconjugués et la didanosine éliminée pour partie en hypoxanthine. Tous les INTI sauf la zidovudine et la stavudine ont des caractéristiques pharmacocinétiques leur permettant d'être administrés en une prise par jour [3, 4].

- Les *inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse* (INNTI) sont des inhibiteurs allostériques qui ont pour principales caractéristiques d'avoir une demi-vie prolongée (> 25 heures), d'être éliminés par les cytochromes P450 (CYP) hépatiques et de posséder des propriétés inductrices enzymatiques.

- Parmi les *inhibiteurs de protéase* (IP) du VIH, le ritonavir est un inhibiteur puissant du CYP3A. Administré à faible dose (100 mg ou 200 mg, 1 à 2 fois par jour), il augmente de façon importante les concentrations plasmatiques (voir plus loin) des IP associés.

Tableau 11-I Paramètres pharmacocinétiques des antirétroviraux ayant une AMM ou ATU en 2008

	F (p. 100)	T _{max} (h)	Fp (p. 100)	Élimination	T _{1/2} (h)
Abacavir	75 (S)	1	49	< 5 p. 100 rein + enzymes hépatiques	0,8-1,5 (21 intracell.)
Didanosine	40 (A)	1	< 5	50 p. 100 rein	1-2 (15-20 intracell.)
Emtricitabine	90 (S)	1	< 5	80 p. 100 rein	9 (39 intracell.)
Lamivudine	80 (S)	1	< 5	80 p. 100 rein	2-3 (10-15 intracell.)
Stavudine	80 (S)	1	< 5	80 p. 100 rein	1-1,5 (3-5 intracell.)
Zidovudine	60 (S)	1	20	20 p. 100 rein + 80 p. 100 conjugaison	1-1,5 (3-5 intracell.)
Ténofovir	40 (R)	2-3	< 10	80 p. 100 rein	14 (> 60 intracell.)
Efavirenz	50 (S)	2-5	99,5	< 1 p. 100 rein + CYP2B6	50
Névirapine	90 (S)	4	60	< 15 p. 100 rein + CYP2B6 + 3A4	25-30
Étravirine (ATU)	ND	4	99,9	< 1 p. 100 rein + CYP3A + CYP2C	30-40
Amprénavir ⁽¹⁾	30-90 (S)	2	90	< 5 p. 100 rein + CYP3A	7-12
Atazanavir	ND (R)	2	86	< 10 p. 100 rein + CYP3A	7
Darunavir	ND (R)	1-4	94	< 5 p. 100 rein + CYP3A	10-15
Indinavir	60 (A)	1	60	10 p. 100 rein + CYP3A	1,5-2
Lopinavir/r	ND (R)	5	99	< 5 p. 100 rein + CYP3A	5-6
Ritonavir	70 (R)	3	99	< 5 p. 100 rein + CYP3A	3-5
Saquinavir	4-10 (R)	1-2	97	< 5 p. 100 rein + CYP3A	5
Tipranavir	ND (R)	3	99	< 5 p. 100 rein + CYP3A	6 (dose unique)
Enfuvirtide	70 (voie SC)	7	97	Peptidases → acides aminés	3-8
Maraviroc	25-35 p. 100 (S)	2	76	25 p. 100 rein + CYP3A	13
Raltégravir	ND (R)	3	83	< 5 p. 100 rein + UGT1A1	9

F : biodisponibilité ; T_{max} : temps d'obtention du pic plasmatique ; fp : fixation aux protéines plasmatiques ; T_{1/2} : demi-vie ; S : repas sans effet cliniquement significatif ; R : le repas augmente la biodisponibilité, A : à jeun (le repas diminue la biodisponibilité) ; intracell. : dérivé triphosphorylé intracellulaire. ND : non déterminé.

(1) Après administration de fosamprénavir, l'amprénavir est retrouvé dans la circulation systémique.

Les inhibiteurs de protéase associés au ritonavir (IP/r) ont une demi-vie comprise entre 7 et 13 heures. Ils sont d'abord en partie métabolisés dans les entérocytes et en partie éliminés via les transporteurs d'efflux (ce qui explique une faible biodisponibilité pour certains d'entre eux) ; ils sont ensuite métabolisés dans le foie par les cytochromes CYP3A (CYP3A4 et CYP3A5) pour lesquels ils ont une forte affinité, ce qui leur confère des propriétés inhibitrices (voir plus loin). Certains IP, en particulier le tipranavir, sont par ailleurs inducteurs des enzymes et/ou transporteurs (voir plus loin). La prise des IP/r en présence d'un repas augmente leurs concentrations et est donc recommandée.

Les INNTI et les IP/r ont des caractéristiques pharmacocinétiques complexes, en particulier une non-linéarité concentration/dose qui explique que l'augmentation des concentrations ne soit pas proportionnelle à l'augmentation de la dose. On estime que l'état d'équilibre est en général atteint au bout de 10 à 15 jours de traitement.

Le nelfinavir n'est pas disponible actuellement

Les *inhibiteurs d'entrée* empêchent la pénétration du virus dans la cellule hôte.

- L'*enfuvirtide* est un *inhibiteur de fusion*, peptide de 36 acides aminés. Il est administré par voie sous-cutanée 2 fois par jour, car il est dégradé par voie orale. Son métabolisme est indépendant du CYP3A.

- Le *maraviroc* est un *antagoniste du co-récepteur CCR5 du VIH*. Avant toute prescription, il y a lieu de s'assurer que le tropisme viral est de type CCR5 exclusif, la molécule étant inefficace sur les souches virales de tropisme CXCR4 ou mixte. La demi-vie est d'environ 13 heures. Il est en partie métabolisé par le CYP3A4. La posologie à administrer devra tenir compte des antirétroviraux associés et du degré d'insuffisance rénale (*voir plus loin*, les interactions médicamenteuses).

Les *inhibiteurs d'intégrase* constituent une nouvelle classe d'antirétroviraux. Le raltégravir, seul représentant de cette classe à avoir une AMM en 2008, a une demi-vie d'environ 9 heures et est administré en 2 prises par jour. Son élimination par glucuronocouplage est indépendante des CYP.

Les caractéristiques pharmacocinétiques générales des antirétroviraux expliquent en partie le niveau d'exposition mesuré par les concentrations plasmatiques, à la posologie recommandée. Identifier les facteurs qui influencent la diffusion dans les réservoirs (cerveau, compartiments génitaux, tissu lymphoïde digestif...) et comprendre les discordances entre concentrations des antirétroviraux dans les liquides accessibles à l'analyse (LCR, liquide séminal...) et le niveau de charge virale dans ces compartiments sont des enjeux de recherche importants [5, 6].

Nouvelles formes galéniques

La mise à disposition, ces dernières années, de nouvelles formes galéniques [augmentation du dosage (lopinavir 200/100 mg, saquinavir 500 mg, fosamprenavir 700 mg)] ou de formes combinées (Truvada[®], ténofovir DF + emtricitabine 300/200 mg et Kivexa[®], abacavir + lamivudine 600/300 mg), puis la mise sur le marché prochainement de l'Atripla[®] (ténofovir DF + emtricitabine + efavirenz 300/200/600 mg) simplifient le traitement. Leur biodisponibilité n'est pas ou peu modifiée par rapport aux formes de référence. L'administration d'une prise quotidienne a pour objectif d'améliorer l'observance, mais avec des limites [3, 4]. En effet, l'efficacité à long terme de schémas thérapeutiques avec un IP/r, où tous les antirétroviraux sont administrés en une prise par jour, est peu évaluée. L'oubli de prise est probablement plus délétère pour les schémas thérapeutiques en monoprise quotidienne par rapport à ceux en 2 prises par jour, en particulier pour les médicaments à demi-vie courte tels que les IP/r. [7]

Sources de variabilité interindividuelle

Divers paramètres entraînent une modification importante des concentrations plasmatiques.

Pharmacogénétique

L'existence de polymorphisme des gènes codant la glycoprotéine P (MDR1) ou certains cytochromes P450 (CYP3A5, CYP2C19 ou CYP2B6...) ou UGT (UGT1A1) a été démontrée [8, 9]. Un certain nombre d'études ont tenté de relier l'exposition plasmatique des antirétroviraux au polymorphisme du gène *MDR*, mais les résultats sont à ce jour

discordants, démontrant la pluralité des phénomènes impliqués dans l'élimination de ces molécules [10-12].

La demi-vie de l'efavirenz est prolongée (avec un risque de « surexposition » et d'augmentation de toxicité) chez des patients présentant certains allèles du gène codant le CYP2B6 (CYP2B6*6), plus fréquents chez les patients d'origine africaine que d'origine caucasienne [13, 14]. Les hyperbilirubinémies associées au traitement par indinavir ou atazanavir sont plus fréquentes chez les patients ayant un syndrome de Gilbert et un déficit en UGT1A1, enzyme qui participe à la glucuroconjugaison de la bilirubine [15].

Les concentrations de raltégravir sont plus élevées chez les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28, ce qui, néanmoins, ne semble pas avoir de conséquences sur l'efficacité ou la tolérance [16].

La fréquence des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir est d'environ 50 p. 100 chez les patients ayant l'haplotype HLA-B57*01 et de moins de 3 p. 100 chez les patients non porteurs de l'allèle [17] ; cependant, 50 p. 100 des patients d'origine « caucasienne » chez lesquels une réaction d'hypersensibilité était suspectée n'étaient pas porteurs de l'allèle. Compte tenu des résultats de l'étude Predict, il est recommandé de faire un génotype HLA-B57*01 avant de débuter un traitement par l'abacavir [18]. Chez les patients porteurs de l'haplotype, l'abacavir ne doit pas être prescrit sauf en l'absence d'alternative thérapeutique, après avoir pesé le rapport bénéfices/risques.

Le risque de réaction d'hypersensibilité à la névirapine (hépatite sévère et/ou rash) semble plus élevé chez les patients ayant l'haplotype HLA-DRB1*0101 [19], mais aucune recommandation ne peut être faite à l'heure actuelle.

Le génotypage des enzymes impliquées dans le métabolisme des médicaments n'est pas recommandé. La mise en place d'études génétiques est cependant souhaitable dans le cadre d'essais cliniques pour identifier les populations à risque de réponse thérapeutique sous-optimale ou, à l'inverse, d'effets indésirables graves.

Grossesse

La mesure des concentrations plasmatiques est indiquée pendant la grossesse dans les mêmes situations que pour les autres patients (échec virologique, hépatopathie...).

De plus, la pharmacocinétique des IP étant modifiée avec une diminution des concentrations plasmatiques durant le troisième trimestre de la grossesse, il est recommandé de réaliser une mesure des concentrations entre S30 et S32 en cas d'initiation ou de modification du traitement [20] (*voir aussi* Chapitre 8).

Insuffisance rénale et hémodialyse

Le ténofovir est déconseillé chez tout patient présentant une diminution de la fonction rénale. Des études récentes montrent que la toxicité du ténofovir est augmentée lorsqu'il est associé à un IP potentialisée par le ritonavir [21].

Les adaptations de posologie proposées pour les antirétroviraux éliminés par voie rénale sont regroupées dans le tableau 11-II. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour l'abacavir.

Les INNTI et les IP étant éliminés par le foie, leurs concentrations sont peu modifiées en cas d'insuffisance rénale. Leurs caractéristiques pharmacocinétiques (fixation protéique élevée, volume de distribution important) sont telles que l'hémodialyse modifie peu les concentrations sauf celles de la névirapine qu'il est conseillé d'administrer à la fin d'une séance (AII). En cas d'association du maraviroc avec un inhibiteur puissant du CYP3A (atazanavir/r, lopinavir/r, darunavir/r), l'élimination rénale peut représenter 70 p. 100 de la dose. Ainsi chez les patients ayant une clairance de la créatinine calculée inférieure à 80 ml/min, la posologie conseillée est de 150 mg de maraviroc en une prise par jour lors de l'association avec un IP/r. D'après le RCP, cette posologie devra être encore diminuée pour les patients ayant une clairance inférieure à 50 ml/min et recevant du saquinavir/r.

Tableau 11-II Adaptations de la posologie des antirétroviraux en fonction de la clairance de la créatinine (All)

	Clairance de la créatinine (ml/min)				Patients hémodialysés	
	> 50	30-49	10-29	< 10		
Abacavir	600 mg/12 h	Non modifié par l'insuffisance rénale : 600 mg/12 h				
Didanosine ≥ 60 kg < 60 kg	400 mg/24 h ⁽¹⁾ 250 mg/24 h ⁽¹⁾	200 mg/24 h ⁽¹⁾ 150 mg/24 h	150 mg/24 h 100 mg/24 h	100 mg/24 h 75 mg/24 h	100 mg/24 h 75 mg/24 h	
Emtricitabine	200 mg/24 h	200 mg/48 h	200 mg /72 h	200 mg/96 h	200 mg après chaque séance de dialyse	
Lamivudine	150 mg/12 h ou 300 mg/24 h	150 mg/24 h	Dose de charge de 150 mg, puis 25 à 50 mg/24 h			
Stavudine	30 mg/12 h	30 mg/24 h	15 mg/24 h	15 mg/24 h	15 mg/24 h	Après la séance de dialyse
Zidovudine	300 mg/12 h	300 mg/12 h	150 mg/12 h	150 mg/12 h	150 mg/12 h	
Ténofovir	300 mg/24 h	300 mg tous les 2 jours	300 mg 2 fois par semaine	300 mg 1 fois par semaine		
Co-formulations : zidovudine + lamivudine ou zidovudine + lamivudine + abacavir	1 cp/24 h	Non recommandé. Administrer zidovudine et lamivudine (et abacavir) en respectant les recommandations ci-dessus				
Co-formulation : ténofovir + emtricitabine	1 cp/24 h	1 cp tous les 2 jours	Non recommandé. Administrer emtricitabine et ténofovir en respectant les recommandations ci-dessus			
Co-formulation : abacavir + lamivudine	1 cp/24 h	Non recommandé. Administrer abacavir et lamivudine en respectant les recommandations ci-dessus				
Maraviroc + IP/r ⁽²⁾ + saquinavir/r	80 à 50 ml/min 150 mg/24 h	150 mg/24 h 150 mg/48 h	150 mg /72 h	Non évalué		

(1) Forme gastro-résistante. (2) Inhibiteurs puissants du CYP3A.

Insuffisance hépatique

En l'absence d'étude, l'abacavir, les INNTI et les IP sont à utiliser avec une extrême vigilance chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, si leur prescription ne peut être évitée. En cas d'insuffisance hépatocellulaire ou de dysfonctionnement hépatique, en particulier chez les patients co-infectés par le VHB ou le VHC, un dosage plasmatique des IP est recommandé afin d'optimiser la posologie [22, 23]. L'augmentation de la toxicité mitochondriale des INTI associés à la ribavirine fait que l'association de ribavirine à la zidovudine, la stavudine ou la didanosine est déconseillée, voire contre-indiquée. L'association de la ribavirine à l'abacavir doit être prudente en raison d'une diminution de l'efficacité (voir Chapitre 14).

Les données sont limitées sur les modifications pharmacocinétiques du raltégravir ou du maraviroc en cas d'insuffisance hépatocellulaire.

RAPPELS SUR LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Généralités

Les interactions les plus fréquemment rencontrées concernent les INNTI et les IP, métabolisés par les cytochromes P450 [24-26]. Les IP ont des propriétés inhibitrices importantes du fait de leur affinité pour le CYP3A. La névirapine, l'efavirenz et l'étravirine sont des inducteurs enzymatiques ; l'étravirine est, de plus, métabolisée par le CYP2C19, ce qui lui confère un profil d'interactions différent. Le ritonavir, le lopinavir, l'amprénavir, le darunavir et surtout le tipranavir sont également inducteurs de certaines enzymes du métabolisme et de transporteurs, rendant très complexe la prévision des interactions médicamenteuses chez des malades recevant une multithérapie. Rappelons que zidovudine, abacavir, didanosine, raltégravir sont métabolisés par des enzymes n'appartenant pas à la classe des CYP mais qui sont sensibles aux inducteurs enzymatiques. Les interactions par inhibition sont plus rares (voir plus loin, didanosine-ténofovir et atazanavir-raltégravir).

Les conséquences pharmacocinétiques et thérapeutiques de l'induction et/ou de l'inhibition enzymatique, ainsi que les principaux antirétroviraux concernés sont résumés ci-dessous :

– *inhibition des enzymes et transporteurs* : elle est le plus souvent due à une compétition de deux médicaments sur le site de fixation de l'enzyme qui les métabolise, le médicament qui a la plus forte affinité diminuant le métabolisme du médicament associé. La survenue de l'interaction est immédiate, dès que les deux médicaments sont associés. Les conséquences sur la pharmacocinétique du médicament associé sont donc une diminution de sa clairance, une augmentation de ses concentrations plasmatiques et une diminution de la formation de ses métabolites. L'activité thérapeutique du médicament associé est augmentée, ainsi que le risque de survenue d'effets indésirables. Le ritonavir, même à faible dose, est l'un des inhibiteurs le plus puissant du CYP3A. Il est systématiquement associé aux IP (à des doses variables selon les IP), dont il augmente les concentrations en diminuant leur métabolisme par le CYP3A ;

– *induction des enzymes et des transporteurs* : elle est due à une augmentation de synthèse des CYP (ou, d'une façon plus générale, de toute enzyme qui participe au métabolisme des médicaments, y compris les UGT). La capacité de synthèse de ces protéines est maximale en 6 à 10 jours. Les conséquences sur la pharmacocinétique du médicament associé sont donc une augmentation de sa clairance, une diminution de ses concentrations plasmatiques et une augmentation de la formation de métabolites. L'activité d'un médicament associé à un antirétroviral inducteur enzymatique est donc diminuée. Les principaux médicaments inducteurs enzymatiques sont, dans le domaine des antirétroviraux, le tipranavir (inducteur puissant de la P-gp), la névirapine, l'efavirenz, le ritonavir, l'amprénavir et, probablement, le darunavir. La rifampicine est l'un des inducteurs les plus puissants des CYP et UGT, et donc contre-indiquée avec les IP/r ; la rifabutine, le phénobarbital, la carbamazépine, la phénytoïne et le bosentan sont des inducteurs enzymatiques qu'il conviendra d'associer avec prudence à certains antirétroviraux.

Interactions entre antirétroviraux

Interactions entre INTI

Les associations d'INTI non recommandées sont regroupées dans le tableau 11-III. Les interactions n'expliquent pas la moindre efficacité des trithérapies d'INTI par rapport aux trithérapies comportant deux classes d'antirétroviraux (2 INTI + 1 INNTI ou 2 INTI + 1 IP/r). Une seule interaction pharmacocinétique a été décrite à ce jour : en présence de ténofovir, les concentrations plasmatiques de didanosine augmentent. Le ténofovir, tout comme le ganciclovir, inhibe la purine nucléoside phosphorylase impliquée dans le métabolisme de

Tableau 11-III Associations d'INTI non recommandées

Associations	Commentaires
Zidovudine et stavudine	Antagonisme (même kinase)
Didanosine et stavudine	Toxicité mitochondriale augmentée
Didanosine et ténofovir	Interaction pharmacocinétique (AUC didanosine + 60 p. 100) et puissance virologique non optimale

la didanosine en hypoxanthine [27, 28]. Une diminution de la posologie de didanosine avait été proposée de 400 à 250 mg/j pour éviter la survenue d'effets indésirables. Cependant, une diminution des CD4 et des échecs virologiques ont été observés chez des patients traités par didanosine + ténofovir + efavirenz, probablement liés à la puissance virologique non optimale de cette association [29-31]. Elle n'est donc plus recommandée.

Interactions ténofovir et IP

Compte tenu des profils métaboliques différents, ces interactions sont rares et imprévisibles. Il a été montré que le ténofovir diminue les concentrations d'atazanavir ; le mécanisme exact de cette interaction n'est pas élucidé [32]. Par ailleurs, l'atazanavir/r et le lopinavir/r augmentent les concentrations de ténofovir d'environ 30 p. 100, ce qui renforce la nécessité d'une surveillance rénale étroite (B).

Interactions INNTI et IP

Elles sont la conséquence du caractère inducteur des INNTI, qui diminuent les concentrations et donc l'efficacité des IP associés. L'utilisation des IP/r diminue les conséquences de l'effet inducteur. Les posologies d'IP à utiliser en association aux INNTI n'ont pas toutes été validées. Une mesure des concentrations est recommandée (BIIa). Le darunavir/r diminue les concentrations d'étravirine de 40 p. 100 [33], mais l'efficacité de cette association a été validée dans l'essai DUET [34]. Le tipranavir/r diminue les concentrations d'étravirine, cette association n'est pas recommandée [35].

Interactions entre IP

Les associations de deux IP à une faible dose de ritonavir ont fait l'objet de nombreuses études. Cependant, leur prescription doit être prudente car l'efficacité de certaines de ces associations n'a pas été validée et les interactions ne sont pas toujours prévisibles [36, 37]. De plus, l'utilisation de nouvelles classes d'antirétroviraux permet souvent d'obtenir une efficacité supérieure à l'association de deux IP/r. Cependant, si de telles associations sont utilisées, la réalisation précoce des dosages et la surveillance rapprochée de l'efficacité virologique sont recommandées (AIIa). L'optimisation des concentrations peut s'effectuer soit en augmentant la posologie du ritonavir (+ 100 mg/prise), soit en augmentant la posologie de l'IP associé dont la concentration a été diminuée par l'interaction. Chez les patients en échec virologique, les concentrations mesurées doivent être interprétées selon les mutations de résistance observées.

Interactions avec les nouveaux antirétroviraux

Raltégravir

L'atazanavir associé au ritonavir augmente d'environ 50 p. 100 les concentrations de raltégravir par inhibition de l'UGT1A1. Cependant, il n'y a pas d'indication spécifiquement pharmacologique à une association de ces deux médicaments.

Tableau 11-IV Résumé des adaptations de posologie du maraviroc associé aux antirétroviraux avec AMM⁽¹⁾

Antirétroviraux	Effet sur le métabolisme du maraviroc	Posologie du maraviroc
INTI Névirapine Raltégravir Fosamprénavir/r Tipranavir/r Enfuvirtide	Puissance inhibitrice ou inductrice enzymatique nulle (INTI, raltégravir), faible et/ou sans effet sur les concentrations de maraviroc	300 mg × 2/j
Autres IP/r (y compris en présence d'efavirenz)	Inhibiteur puissant	150 mg × 2/j

(1) Les données sont issues d'études d'interaction réalisées chez le volontaire sain, l'efficacité et la tolérance de ces associations n'ont pas toutes été évaluées chez le patient infecté par le VIH.

Le ritonavir et donc la majorité des IP/r et des INNTI diminuent, de façon le plus souvent modeste, les concentrations de raltégravir. Compte tenu de l'absence de relation bien définie entre concentration et efficacité pour des posologies de raltégravir comprises entre 200 et 600 mg, ces diminutions sont jugées sans conséquence clinique. Cependant, l'efficacité immunovirologique et la tolérance de ces associations sont en cours d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques. L'interaction existante entre tipranavir/r et raltégravir (diminution de la concentration résiduelle de raltégravir de 55 p. 100) ne semble pas justifier d'adaptation de posologie. Les résultats de l'essai ANRS 139 (TRIO) qui évalue l'association raltégravir + darunavir/r et étravirine apporteront des informations importantes.

Darunavir/r et étravirine

Malgré l'interaction pharmacocinétique, l'efficacité de cette association a été validée dans les essais DUET 1 et DUET 2 [33, 34].

Maraviroc

En tant que substrat du CYP3A, les interactions avec les inhibiteurs et inducteurs enzymatiques sont nombreuses. Des adaptations posologiques sont proposées dans le RCP, qui peuvent être résumées comme indiqué dans le tableau 11-IV.

Interactions des antirétroviraux avec les autres médicaments

La revue exhaustive des interactions décrites dans la littérature ou dans les dossiers d'enregistrement est disponible dans l'ouvrage de Dariosecq et al. [38] et sur le site internet <http://www.hiv-druginteractions.org>.

Effet des IP sur d'autres médicaments

- L'association d'IP avec des médicaments métabolisés par le CYP3A doit être prudente du fait de l'effet inhibiteur puissant du ritonavir ; l'association avec des médicaments à marge thérapeutique étroite doit être évitée [39] :

- les IP sont contre-indiqués avec le cisapride, l'astémizole, le pimozide, compte tenu du risque de torsades de pointes, et avec tous les dérivés de l'ergot de seigle (risque d'ergotisme) ;

- la prise de sildénafil (Viagra®) en association avec un traitement antirétroviral comprenant un IP/r doit être très prudente ; en présence de ritonavir, la posologie à ne pas dépasser est de 25 mg toutes les 48 heures ;

– les interactions avec les médicaments utilisés dans la prise en charge des infections opportunistes (rifabutine, antinéoplasiques...) sont discutées dans le chapitre correspondant (*voir* Chapitre 15) ;

– le ritonavir augmente les concentrations de fluticasone (corticoïde) administrée par voie inhalée, exposant le patient traité au long cours à la survenue d'un syndrome de Cushing.

• Les IP sont contre-indiqués avec les statines métabolisées par le CYP3A4 (simvastatine, atorvastatine), compte tenu du risque augmenté de rhabdomyolyse. En revanche, l'association est possible avec la pravastatine ou la fluvastatine. Des données récentes suggèrent que le lopinavir/r inhibe les transporteurs impliqués dans l'élimination de certaines statines non métabolisées telles que la rosuvastatine, puisqu'il en augmente les concentrations [40] ; la co-administration doit être débutée à la dose la plus faible de rosuvastatine (*voir* Chapitre 7).

• Les associations d'IP avec certains antipaludéens, tels que la quinine et l'halofantrine, qui sont des substrats du CYP3A, sont à éviter [41]. La prescription de quinine chez ces patients sera réalisée sous surveillance de l'ECG (B3) si elle ne peut être évitée. Bien que la méfloquine soit métabolisée par le CYP3A, il ne semble pas y avoir d'interaction cliniquement significative avec le ritonavir [42]. Certains IP/r (en particulier, lopinavir, atazanavir, darunavir et tipranavir) peuvent diminuer les concentrations d'atovaquone associée ; les conséquences cliniques de cette interaction ne sont pas connues. La doxycycline serait une alternative en raison de sa demi-vie d'élimination plus courte et de son absence théorique d'interactions médicamenteuses.

Le suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus ou de la ciclosporine sera renforcé chez les patients transplantés infectés par le VIH. Associé à un IP/r, la posologie de tacrolimus peut être très faible (0,5 mg 1 fois par semaine).

• L'effet inducteur de certains IP diminue les concentrations d'éthinylœstradiol (risque d'effet contraceptif diminué avec les pilules faiblement dosées et de diminution d'efficacité du THS) (*voir* Chapitre 6) et de la méthadone (risque de syndrome de sevrage). Des cas de modification de l'INR lors de l'association d'anticoagulants oraux avec les IP/r ont été rapportés ; un suivi renforcé de l'INR lors de la mise sous traitement antirétroviral est conseillé.

• L'absorption de l'atazanavir et de certains IP tels que l'indinavir ou le fosamprénavir en présence d'anti-acide est diminuée chez certains patients. L'association d'atazanavir et d'inhibiteur de la pompe à protons n'est pas recommandée ; d'une façon générale, la prise d'IP/r et d'anti-H₂ ou de gel d'hydroxyde d'aluminium et de magnésium doit être décalée dans le temps (B2b). À l'inverse, les inhibiteurs de la pompe à protons augmentent les concentrations de raltégravir ; il est conseillé d'administrer à distance raltégravir et médicaments anti-acides.

Effet de certains médicaments sur les antirétroviraux

L'administration de rifampicine est contre-indiquée avec les IP (*voir* Chapitre 15). Les associations avec la rifabutine ou les anti-épileptiques justifient un suivi thérapeutique pharmacologique. La rifampicine diminue de façon importante les concentrations de raltégravir (–40 p. 100) et de maraviroc (–70 p. 100). Un doublement de la posologie de ces antirétroviraux est recommandé lors de l'association à la rifampicine, s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique. L'efficacité et la tolérance de telles associations n'ont pas été évaluées.

Interactions des antirétroviraux avec les molécules antinéoplasiques

Les interactions sont détaillées dans le tableau 16-I du chapitre 16.

Rappelons que certaines plantes ou constituants alimentaires peuvent modifier les concentrations de certains antirétroviraux (le millepertuis, inducteur, entraîne une diminution des concentrations de certains antirétroviraux).

INDICATIONS DES DOSAGES PLASMATIQUES D'ANTIRÉTROVIRAUX

Le suivi thérapeutique pharmacologique (*therapeutic drug monitoring* ou TDM des Anglo-Saxons) ou « dosage plasmatique des médicaments » a été proposé pour adapter la posologie des médicaments pour lesquels la relation concentration/effet (thérapeutique ou toxique) est meilleure que la relation dose/effet. En effet, la variabilité des concentrations obtenues pour une même posologie expose au risque d'activité sous-optimale et d'effets indésirables. Un certain nombre d'arguments plaide en faveur d'une utilisation du suivi thérapeutique pharmacologique pour individualiser et optimiser la posologie de certains antirétroviraux. Le rationnel en a été développé dans des revues générales récentes [43, 44].

Les dosages sont, à l'heure actuelle, indiqués pour les INNTI et les IP, dans certaines situations [45, 46]. Toute adaptation posologique doit être évaluée par un contrôle des concentrations 15 jours à 1 mois plus tard, et par un suivi virologique rapproché en cas de diminution de dose. Le dosage, en dehors d'essais cliniques, du raltégravir et du maraviroc n'est pas à ce jour recommandé, en l'absence de marge thérapeutique définie. Mieux comprendre les relations concentrations/efficacité et/ou toxicité doit rester un objectif de recherche, en particulier pour les nouveaux antirétroviraux.

Indications

Suivi d'un nouveau traitement

La réalisation d'un dosage précoce (entre J15 et M1) est recommandée (BIII) dans un certain nombre de situations dans l'objectif d'adapter la posologie pour optimiser la réponse virologique et diminuer la toxicité :

- en cas d'interaction médicamenteuse attendue ;
- chez les malades co-infectés par le VHC ou le VHB, même en l'absence d'élévation des transaminases et chez le patient atteint d'une insuffisance hépatique ;
- chez les patients ayant des poids extrêmes ;
- chez l'enfant pour les molécules hors AMM et lorsque le virus présente des mutations de résistance (*voir* Chapitre 13) ;
- chez la femme enceinte dans certaines situations : en particulier lors de l'initiation du traitement pendant la grossesse (dosage des IP à S30-S32) et lors d'échec thérapeutique (*voir aussi* Chapitre 8) ;
- en cas de malabsorption ;
- en cas d'insuffisance rénale, de dialyse rénale.

Échecs

La réalisation de dosages est recommandée en cas d'échec virologique précoce lorsque la réduction de la charge virale est insuffisante (interactions, variabilité, observance...) ou lors d'un rebond virologique après obtention d'une charge virale indétectable (AIII). Si la concentration est basse, les raisons d'un défaut d'adhésion doivent être recherchées ; en leur absence, une augmentation rapide de la posologie de l'IP, à ce stade, pourrait permettre de renforcer l'efficacité antivirale sans changer le traitement par le biais d'une augmentation de la concentration plasmatique (*voir* Chapitre 5). La validité de cette stratégie reste, cependant, à démontrer.

Toxicité

La réalisation d'un dosage est préconisée devant une toxicité dose-dépendante (par exemple, troubles neuropsychiques et efavirenz, cytolysse hépatique et IP) (BII). On ne sait

pas si des concentrations élevées sont susceptibles d'augmenter la fréquence des complications métaboliques à long terme [47]. Toutefois, les risques de diminution d'activité antivirale après une réduction de dose doivent être évalués.

Réalisation des prélèvements

La mesure de la concentration résiduelle (par extension appelée C_{\min}) est la plus simple à réaliser et la plus facile à interpréter.

Le prélèvement sanguin sera effectué le matin avant la prise, en respectant les horaires par rapport à l'intervalle habituel entre deux prises. Un prélèvement au moment du « pic » de concentration (voisin de la C_{\max}) pourra être effectué en plus de la C_{\min} , lors de difficultés de diagnostic entre malabsorption et problème d'adhésion. Un dosage non programmé pour contrôler l'adhésion peut être réalisé, avec l'accord du patient, au moment de la consultation, quel que soit l'horaire de la dernière prise. La posologie des médicaments antirétroviraux, l'heure et la date de la dernière prise et l'heure et la date du prélèvement doivent obligatoirement accompagner le prélèvement pour assurer la meilleure interprétation. L'interprétation sera fonction de la demi-vie de la molécule et de l'heure de la dernière prise.

En début de traitement, les prélèvements doivent être réalisés à l'état d'équilibre, entre J15 et M1 pour les IP et l'efavirenz et à M1 pour la névirapine. Lorsque la posologie d'un antirétroviral a été augmentée ou diminuée, selon les résultats de dosages plasmatiques, une mesure des concentrations à la posologie adaptée doit être effectuée pour en contrôler la validité 15 jours à un mois plus tard.

Dosage et contrôle de qualité

Le délai de rendu des résultats doit être compatible avec une adaptation des posologies à la consultation suivante (un délai maximal de rendu de 15 jours est recommandé).

Les dosages des INNTI et IP sont réalisés dans le plasma (ou à défaut dans le sérum) par des techniques chromatographiques (chromatographie liquide haute performance, CLHP) et sont codifiés B120 à la nomenclature des actes de biologie pris en charge par les caisses d'assurance maladie.

La mise au point et la validation d'une technique de dosage nécessite deux prérequis indispensables :

- la fourniture de principe actif pur par les industriels. Ces produits sont fournis à titre gracieux sous formes chimiques diverses (« base » ou « sel »), pouvant d'ailleurs varier d'un lot à l'autre ;
- la participation à un contrôle de qualité externe.

Le dosage intracellulaire des métabolites phosphorylés des INTI est disponible dans un laboratoire à visée de recherche [48]. L'intérêt clinique de ces dosages n'est pas aujourd'hui démontré.

Limites et conditions d'interprétation

Deux études réalisées chez des patients en succès thérapeutique ont montré que la variabilité intra-individuelle des concentrations des IP était importante [49, 50]. Il faut également rappeler que la fluctuation des concentrations en cas d'oubli ou de décalage de prises sera d'autant plus importante que la demi-vie du médicament est courte par rapport à l'intervalle de temps entre deux prises. Ces résultats ne remettent pas en cause l'intérêt de la mesure des concentrations dans les situations précédemment citées, mais relativisent leur intérêt chez les patients dont la charge virale est indétectable.

Le tableau 11-V résume les zones de concentrations efficaces généralement admises pour des patients infectés par une souche de virus sauvage. Ces concentrations ont été déterminées à partir des concentrations mesurées dans les essais cliniques aux posologies

Tableau 11-V Zones de concentrations plasmatiques résiduelles des INNTI et des IP, habituellement efficaces sur virus sensible et bien tolérées

Médicament	Concentrations plasmatiques résiduelles cibles (ng/ml)
Amprénavir	800-3 000
Atazanavir	200-1 000
Indinavir	150-800
Lopinavir/r	3 000-8 000 (concentration lopinavir)
Saquinavir	200-4 000
Efavirenz	1 000-4 000
Névirapine	4 000-8 000

recommandées [25, 26, 51, 52]. Pour les antirétroviraux dont l'utilisation est recommandée chez les patients en échec, il est difficile de proposer une « marge thérapeutique ». Ainsi, pour le tipranavir (associé au ritonavir), la concentration résiduelle moyenne mesurée chez des patients recevant la posologie de 500/200 mg 2 fois par jour est d'environ 25 µg/ml (41 µM) ; les concentrations résiduelles de darunavir associé au ritonavir à la posologie de 600/100 mg 2 fois par jour sont comprises entre 1 200 et 7 000 ng/ml [53].

L'interprétation des dosages plasmatiques, en particulier dans les situations difficiles, sera idéalement réalisée au cours d'une réunion pluridisciplinaire associant cliniciens, virologues et pharmacologues. Toute modification de traitement ou de posologie sera expliquée au patient et à son médecin référent.

Points forts (niveau de preuve I)

- Les inhibiteurs de protéase sont potentialisés par une faible dose de ritonavir (IP/r), ce qui permet d'en améliorer les caractéristiques pharmacocinétiques et d'obtenir des concentrations résiduelles très supérieures aux CI_{90} des virus sensibles.
- L'association d'un IP avec des médicaments métabolisés par le CYP3A et à marge thérapeutique étroite doit être évitée.
- Seules certaines statines peuvent être associées aux IP ; la simvastatine et l'atorvastatine sont contre-indiquées.
- L'effet inducteur des IP/r diminue les concentrations de méthadone.
- L'absence d'interaction majeure du raltégravir avec les autres antirétroviraux est à souligner.

Le groupe d'experts recommande :

- de réaliser un génotypage HLA-B57*01 avant la prescription d'abacavir (A1) ;
- de mesurer les concentrations résiduelles plasmatiques des IP et/ou des INNTI dans les situations suivantes : échec (A1), interactions médicamenteuses (A11), insuffisance hépatique ou co-infection par le VHC ou le VHB (A11), enfant (A11) et femme enceinte dans certaines situations (B111). L'interprétation des dosages plasmatiques doit se faire dans le cadre d'une réunion pluridisciplinaire associant au moins clinicien, virologue et pharmacologue ;
- de contrôler l'effet des adaptations posologiques sur les concentrations plasmatiques des antirétroviraux et sur la charge virale (A) ;

- pour les nouvelles associations thérapeutiques, de développer l'évaluation des paramètres pharmacologiques (en particulier dans les réservoirs), l'efficacité et la tolérance dans les essais cliniques ;
- d'utiliser le ténofovir avec prudence en cas d'insuffisance rénale, en particulier s'il est associé à un IP/r (AI) ;
- d'utiliser avec prudence le maraviroc en association à des inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques (AI).

BIBLIOGRAPHIE

(Les informations issues des résumés des caractéristiques du produit [RCP] des médicaments ne sont pas référencées.)

1. MORSE GD, CATANZARO LM, ACOSTA EP. Clinical pharmacodynamics of HIV-1 protease inhibitors : use of inhibitory quotients to optimise pharmacotherapy. *Lancet Infect Dis*, 2006, 6 : 215-225.
2. MARCELIN AG, LAMOTTE C, DELAUGERRE C et al. Genotypic inhibitory quotient as predictor of virological response to ritonavir-amprenavir in human immunodeficiency virus type-1 protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47 : 594-600.
3. ROSENBAACH KA, ALLISON R, NADLER JP. Daily dosing of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2002, 34 : 686-692.
4. TABURET AM, PACI-BONAVENTURE S, PEYTAVIN G et al. Once-daily administration of antiretrovirals : pharmacokinetics of emerging therapies. *Clin Pharmacokinet*, 2003, 42 : 1179-1191.
5. SOLAS C, LAFEUILLE A, HALFON P et al. Discrepancies between protease inhibitor concentrations and viral load in reservoirs and sanctuary sites in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47 : 238-243.
6. LETENDRE S, MARQUIE-BECK J, CAPPARELLI E et al. Validation of the CNS penetration-effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol*, 2008, 65 : 65-70.
7. COMTÉ L, VRIJENS B, TOUSSET E et al. Estimation of the comparative therapeutic superiority of QD and BID dosing regimens, based on integrated analysis of dosing history data and pharmacokinetics. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2007, 34 : 549-558.
8. MIZUTANI T. PM frequencies of major CYPs in Asians and Caucasians. *Drug Metab Rev*, 2003, 35 : 99-106.
9. MINERS JO, MCKINNON RA, MACKENZIE PI. Genetic polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferases and their functional significance. *Toxicology*, 2002, 181-182 : 453-456.
10. FELLAY J, MARZOLINI C, MEADE ER et al. Response to antiretroviral treatment in HIV-1 infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1 : a pharmacogenetic study. *Lancet*, 2002, 359 : 30-36.
11. HAAS DW, WU H, LI H et al. *MDR1* gene polymorphism and phase 1 viral decay during HIV-1 infection. *J AIDS*, 2003, 34 : 295-298.
12. VERSTUYFT C, MARCELLIN F, MORAND-JOUBERT L et al. Absence of association between *MDR1* genetic polymorphisms, indinavir pharmacokinetics and response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2005, 19 : 2127-2731.
13. HAAS DW, RIBAUDO HJ, KIM RB et al. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects : an Adult AIDS Clinical Trials Group study. *AIDS*, 2004, 18 : 2391-2400.
14. RIBAUDO HJ, HAAS DW, TIERNEY C et al. Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure after treatment discontinuation : an Adult AIDS Clinical Trials Group study. *Clin Infect Dis*, 2006, 42 : 401-407.
15. ROTGER M, TAFFE P, BLEIBER G et al. Gilbert syndrome and the development of antiretroviral therapy-associated hyperbilirubinemia. *J Infect Dis*, 2005, 192 : 1381-1386.
16. CORREL T, KLIBANOV OM. Integrase inhibitors : a new treatment option for patients with human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy*, 2008, 28 : 90-101.
17. MARTIN AM, NOLAN D, GAUDIERI S et al. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101 : 4180-4185.

18. MALLAL S, PHILLIPS E, CAROSI G et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*, 2008, *358* : 568-579.
19. MARTIN AM, NOLAN D, JAMES I et al Predisposition to nevirapine hypersensitivity associated with HLA-DRB1*0101 and abrogated by low CD4 T-cell counts. *AIDS*, 2005, *19* : 97-99.
20. MIROCHNICK M, CAPPARELLI E. Pharmacokinetics of antiretrovirals in pregnant women. *Clin Pharmacokinet*, 2004, *43* : 1071-1087.
21. GOICOECHEA M, LIU S, BEST B et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *J Infect Dis*, 2008, *197* : 102-108.
22. McCABE SM, MA Q, SLUSH JC et al. Antiretroviral therapy : pharmacokinetic considerations in patients with renal or hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet*, 2008, *47* : 153-172.
23. WYLES DL, GERBER JG. Antiretroviral drug pharmacokinetics in hepatitis with hepatic dysfunction. *Clin Infect Dis*, 2005, *40* : 174-181.
24. DRESSER GK, SPENCE JD, BAILEY DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 inhibition. *Clin Pharmacokinet*, 2000, *38* : 41-57.
25. BOFFITO M, ACOSTA E, BURGER D et al. Therapeutic drug monitoring and drug-drug interactions involving antiretroviral drugs. *Antivir Ther*, 2005, *10* : 469-477.
26. BOFFITO M, ACOSTA E, BURGER D et al. Current status and future prospects of therapeutic drug monitoring and applied clinical pharmacology in antiretroviral therapy. *Antivir Ther*, 2005, *10* : 375-392.
27. KAUL S, BASSI K, DAMLE B et al. Pharmacokinetic (PK) evaluation of the combination of atazanavir (ATV), enteric coated didanosine (ddl-EC), and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for a once-daily antiretroviral regimen. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 14-17, 2003, Chicago.
28. RAY A, OLSON L, FRIDLAND A. Role of purine nucleoside phosphorylase in drug interactions between 2',3'-dideoxyinosine and allopurinol, ganciclovir or tenofovir. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, *48* : 1089-1095.
29. LEON A, MALLOLAS J, MARTINEZ E et al. High rate of virological failure in maintenance antiretroviral therapy with didanosine and tenofovir. *AIDS*, 2005, *19* : 1695-1697.
30. MAITLAND D, MOYLE G, HAND J et al. Early virologic failure in HIV-1 infected subjects on didanosine/tenofovir/efavirenz : 12-week results from a randomized trial. *AIDS*, 2005, *19* : 1183-1188.
31. BARREIRO P, SORIANO V. Suboptimal CD4 gains in HIV-infected patients receiving didanosine plus tenofovir. *J Antimicrob Chemother*, 2006, *57* : 806-809.
32. TABURET AM, PIKETTY C, CHAZALLON C et al. Interactions between atazanavir/ritonavir and tenofovir in heavily-pretreated HIV-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, *48* : 2091-2096.
33. SCHÖLLER-GYÜRE M, KAKUDA TN, SEKAR V et al. Pharmacokinetics of darunavir/ritonavir and TMC125 alone and coadministered in HIV-negative volunteers. *Antivir Ther*, 2007, *12* : 789-796.
34. BACK D, SEKAR V, HOETELMANS RM. Darunavir : pharmacokinetics and drug interactions. *Antivir Ther*, 2008, *13* : 1-13.
35. SCHÖLLER-GYÜRE M, KAKUDA TN, SEKAR V et al. Pharmacokinetics of darunavir/ritonavir and TMC125 alone and coadministered in HIV-negative volunteers. *Antivir Ther*, 2007, *12* : 789-796.
36. BOFFITO M, MAITLAND D, SAMARASINGHE Y et al. The pharmacokinetics of HIV protease inhibitor combinations. *Curr Opin Infect Dis*, 2005, *18* : 1-7.
37. TEMESGEN Z, FEINBERG J. Tipranavir : a new option for the treatment of drug-resistant HIV infection. *Clin Infect Dis*, 2007, *45* : 761-769.
38. DARIOSECQ JM, TABURET AM, GIRARD PM. Infection VIH. *Mémento thérapeutique*, Paris, Doin, 2005.
39. FICHTENBAUM CJ, GERBER JG. Interactions between antiretroviral drugs and drugs used for the therapy of the metabolic complications encountered during HIV infection. *Clin Pharmacokinet*, 2002, *41* : 1195-1211.
40. KISER JJ, GERBER JG, PREDHOMME JA et al. Interaction between lopinavir/ritonavir and rosuvastatin in healthy volunteers. *J AIDS*, 2008, *47* : 570-578.
41. KHOO S, BACK D, WINSTANLEY P. The potential for interactions between antimalarial and antiretroviral drugs. *AIDS*, 2005, *19* : 995-1005.
42. KHALIQ Y, GALLICANO K, TISDALE C et al. Pharmacokinetic interaction between mefloquine and ritonavir in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 2001, *51* : 591-600.
43. AARNOUTSE RE, SCHAPIRO JM, BOUCHER CAB et al. Therapeutic drug monitoring : an aid to optimizing response to antiretroviral drugs ? *Drugs*, 2003, *63* : 741-753.
44. KAPPELHOFF BS, CROMMENTUYN KM, DE MAAT MM et al. Practical guidelines to interpret plasma concentrations of antiretroviral drugs. *Clin Pharmacokinet*, 2004, *43* : 845-853.
45. BACK D, GATTI G, FLETCHER C et al. Therapeutic drug monitoring in HIV-infection : current status and future directions. *AIDS*, 2002, *16* : S5-S37.

46. BOFFITO M, ACOSTA E, BURGER D et al. Current status and future prospects of therapeutic drug monitoring and applied clinical pharmacology in antiretroviral therapy. *Antivir Ther*, 2005, *10* : 375-392.
47. GUTIEREZ F, PADILLA S, NAVARRO A et al. Lopinavir plasma concentrations and changes in lipid levels during salvage therapy with lopinavir/ritonavir-containing regimen. *J AIDS*, 2003, *33* : 594-600.
48. BECHER F, LANDMAN R, MBOUP S et al. Monitoring of didanosine and stavudine intracellular triphosphorylated anabolite concentrations in HIV-infected patients. *AIDS*, 2004, *18* : 181-187.
49. GOUJARD C, LEGRAND M, PANHARD X et al. High variability of indinavir and nelfinavir pharmacokinetics in HIV-infected patients with a sustained virological response on highly active antiretroviral therapy. *Clin Pharmacokinet*, 2005, *44* : 1267-1278.
50. NETTLES RE, KIEFFER TL, PARSONS T et al. Marked intraindividual variability in antiretroviral concentrations may limit the utility of therapeutic drug monitoring. *Clin Infect Dis*, 2006, *42* : 1189-1196.
51. GONZALEZ DE REQUENA D, BONORA S, GARAZZINO S et al. Nevirapine plasma exposure affects both durability of viral suppression and selection of nevirapine primary resistance mutations in a clinical setting. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, *49* : 3966-3969.
52. MARZOLINI C, TELENTI A, DECOSTERD LA et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS*, 2001, *15* : 71-75.
53. RITTWEGER M, ARASTÉH K. Clinical pharmacokinetics of darunavir. *Clin Pharmacokinet*, 2007, *46* : 739-756.

12

Infections par les VIH-1 sous-types non-B, les VIH-1 groupe O et les VIH-2

Les virus de l'immunodéficience humaine sont des virus extrêmement variables et sont classés en deux types : VIH-1 et VIH-2. Il y a trois groupes de VIH-1 : le groupe M (*major*), le groupe O (*outlier*) et le groupe N (non-M, non-O).

Les VIH-1 du groupe M sont responsables de la pandémie du Sida : à ce jour, neuf sous-types ont été caractérisés (A, B, C, D, F, G, H, J, K) et plus de quarante formes recombinantes entre ces sous-types (CRF, pour *circulating recombinant form*) ont été identifiées, dont certaines très récemment. Parmi les sous-types du VIH-1 groupe M, le sous-type B est à l'origine de l'épidémie dans les pays industrialisés. Par opposition, les autres sous-types sont regroupés sous la dénomination de VIH-1 non-B. Ces VIH-1 sous-types non-B sont à l'origine de plus de 90 p. 100 de la pandémie, notamment sur le continent africain [1] ; ils sont de plus en plus fréquemment responsables de nouvelles infections en Europe [2], particulièrement les formes recombinantes.

La diversité des VIH peut poser des problèmes diagnostiques et thérapeutiques ; cela peut se produire en particulier pour les infections à VIH-2 et les infections à VIH-1 groupe O, du fait de la nécessité de techniques moléculaires spécifiques pour la mesure de la charge virale et de leur résistance naturelle à certains antirétroviraux.

Plusieurs systèmes de surveillance ont permis d'estimer la prévalence des différents VIH-1 et VIH-2 ces dernières années :

- la mise en place, début 2003, de la notification obligatoire des nouveaux diagnostics d'infection par le VIH, couplée à une surveillance virologique visant à identifier la part des infections récentes (< 6 mois) et la diversité des virus impliqués, permet désormais de disposer d'informations épidémiologiques relativement précises issues de l'analyse des séro-positivités VIH découvertes de 2003 à 2005 pour lesquelles le type de virus a pu être déterminé [3, 4]. La prévalence des différents types, groupes et sous-types de VIH-1 ainsi décrite est probablement un peu différente de celle de l'ensemble de la population infectée résidant en France. Cependant, ces données ont permis d'identifier des infections récentes à VIH-1 de sous-types non-B chez des patients homosexuels français et des infections à virus B chez des patients originaires d'un pays d'Afrique subsaharienne ; elles montrent ainsi que la seule prise en compte des facteurs d'exposition au VIH ne permet pas de préjuger avec certitude du type de virus infectant un patient donné ;

- on dispose par ailleurs de données issues d'études de cohortes (cohortes ANRS PRIMO, VIH-2, FHDH).

Il est nécessaire de différencier les infections par VIH-1 ou par VIH-2, du fait des différences de pathogénicité des deux virus, de la résistance naturelle du VIH-2 aux INNTI et à d'autres antirétroviraux et de la non-détection de la charge virale VIH-2 en dehors de l'utilisation de techniques VIH-2 spécifiques. Cette différenciation est effectuée par sérologie, avec la mise en évidence d'anticorps spécifiques anti-VIH-1 ou anti-VIH-2 par des

tests utilisant des peptides synthétiques. Il peut exister des doubles séropositivités à la fois sur les tests peptidiques et sur les Western-blot, lesquelles peuvent être liées à des réactions sérologiques croisées ou à d'authentiques doubles infections. Celles-ci ne seront affirmées qu'après la mise en évidence des deux génomes viraux par biologie moléculaire effectuée dans des laboratoires spécialisés.

En cas de profils de Western-blot VIH-1 atypiques, ou de dissociation immunovirologique, ou de charge virale plasmatique VIH-1 et VIH-2 indétectable en l'absence de traitement, une infection par des variants plus rares ou par un VIH-1 groupe O doit être suspectée. L'origine géographique du sujet ou le lieu de contamination peuvent orienter vers ce diagnostic qui reste du ressort de laboratoires de virologie spécialisés, de même que celui de variants rares.

INFECTIONS PAR LE VIH-1 DU GROUPE M DE SOUS-TYPES NON-B

Épidémiologie

De nombreux auteurs s'accordent sur l'augmentation de la diversité génétique du VIH-1 dans le monde. Des estimations portant sur près de 5 millions de nouvelles infections en 2000 ont montré que la majorité était due aux virus VIH-1 de sous-types non-B, le sous-type B étant majoritaire uniquement sur le continent américain, en Europe de l'Ouest et en Australie. Ainsi, ce sont les VIH-1 de sous-type C qui sont responsables de plus de 50 p. 100 des infections dans le monde ; ces virus prédominent en Afrique du Sud alors que les sous-types A et D sont présents en Afrique de l'Est. Certains sous-types se recombinent entre eux pour donner des virus recombinants, les CRF, composant de véritables mosaïques des différents sous-types. La prévalence des sous-types non-B est croissante, y compris en Europe, passant de 17 p. 100 en 1996-1999 à 28 p. 100 en 2000-2003. La circulation des CRF est devenue majoritaire dans certaines régions du monde.

En France, parmi les découvertes de séropositivité notifiées en 2006, 42 p. 100 étaient des sous-types non-B, en proportion significativement plus élevée chez les femmes (59 p. 100) que chez les hommes (32 p. 100), chez les hétérosexuels (56 p. 100) que chez les homosexuels (16 p. 100). Elle était également plus élevée chez les personnes de nationalité d'un pays d'Afrique subsaharienne (75 p. 100) que chez celles de nationalité française (23 p. 100).

Des données épidémiologiques complémentaires obtenues dans le cadre d'études continues ou ponctuelles répétées [5-8] confortent la tendance évolutive d'une fréquence croissante des souches VIH-1 non-B. Ainsi, chez les patients inclus dans la cohorte PRIMO, identifiés lors de la primo-infection ou d'une séroconversion très récente (< 6 mois), on constate une évolution de l'épidémie puisque la fréquence de virus M de sous-types non-B est passée de 10 p. 100 en 1999-2000 à 28 p. 100 en 2004-2005. Cette augmentation résulte de deux phénomènes : une proportion plus importante de patients originaires d'Afrique subsaharienne et une augmentation de la fréquence des virus non-B dans la population caucasienne, en raison de la mixité des populations. La moitié des virus non-B isolés en France sont des virus CRF02_AG, ce qui témoigne des liens existant entre la France et l'Afrique de l'Ouest. Néanmoins, de nombreux autres sous-types ou CRF non-B circulent en France comme les virus A, C, D, F, G, H, CRF01_AE ainsi que des formes recombinantes très complexes [9] et des formes recombinantes uniques. Dans l'étude Odyssée incluant des patients naïfs de traitement et chroniquement infectés, 50 p. 100 l'étaient par des virus non-B en 2006 [7].

Le VIH-1 de sous-type D, pour lequel un pouvoir pathogène important est suspecté (*voir plus loin*), représente moins de 5 p. 100 des souches non-B circulant en France et moins de 1 p. 100 chez les patients nouvellement diagnostiqués [10].

Diagnostic et suivi virologiques

Le dépistage sérologique des infections par un VIH-1 groupe M non-B ne pose pas de problème avec les tests VIH enregistrés en France, lesquels contiennent des antigènes de VIH-1, de VIH-2 et du VIH-1 groupe O.

Le sérotypage permet de différencier les VIH-1 sous-types B des virus non-B, mais il ne permet pas d'identifier spécifiquement chaque sous-type non-B. Cette technique est essentiellement réservée à la surveillance épidémiologique. L'identification d'une infection par VIH-1 non-B se fait sur les analyses de séquences nucléotidiques du génome viral. Il est ainsi possible d'utiliser la séquence obtenue lors des réalisations des tests de génotype de résistance. Il est recommandé d'obtenir ce génotypage dès le diagnostic ou lors de l'initiation du traitement antirétroviral. Il existe différents sites pour réaliser ces analyses (www.hiv.lanl.gov, www.ncbi.gov).

La mesure de la charge virale des VIH-1 de sous-types non-B du groupe M par les techniques usuelles est généralement fiable. Des cas de discordance entre charge virale et situation clinique et/ou immunologique ont été décrits (par exemple, charge virale basse ou indétectable en l'absence de traitement, associée à un taux de CD4 bas). Il est alors recommandé de contrôler les résultats par une autre technique de charge virale VIH-1. De même, des différences de charge virale supérieures à 0,5 log sont régulièrement observées entre deux techniques pour un même échantillon. Il convient donc de recommander d'effectuer le suivi de la charge virale chez un patient donné par la même technique.

Histoire naturelle

L'impact des différents sous-types sur l'évolution de la maladie, en l'absence de traitement antirétroviral, a été évalué dans plusieurs études [11-17]. Les caractéristiques socio-démographiques, cliniques, immunologiques et virologiques différentes des patients inclus dans les groupes comparés rendent souvent difficile l'interprétation des résultats de ces études. Malgré ces limites, l'évolution de la maladie ne semble pas différente chez les patients infectés par le VIH-1 CRF02_AG et chez les patients infectés par d'autres sous-types non-B [18]. En revanche, une évolution plus rapide de la maladie chez les patients infectés par un sous-type D ou des virus recombinants incluant le sous-type D, le plus souvent mis en évidence dans les pays d'Afrique de l'Est, a été rapportée. Une étude menée en Tanzanie chez 428 femmes non traitées a montré que le délai de survenue d'un événement OMS de classe 4 et du décès était respectivement 3,3 et 2,5 fois plus court chez les patients infectés par un sous-type D que chez ceux infectés par un sous-type A [16]. La chute des lymphocytes CD4 était également plus rapide chez les patients infectés par le sous-type D. Une étude menée en Ouganda rapporte une évolution plus rapide vers le décès parmi 340 cas incidents d'infection par un virus de sous-type D (8 p. 100 de décès à 3 ans) ou par un virus recombinant comportant le sous-type D (11 p. 100 de décès à 3 ans) que chez les patients infectés par un virus de sous-type A (pas de décès à 3 ans) [16]. Il est donc recommandé d'effectuer une surveillance clinique et immunovirologique rapprochée chez les patients infectés par un VIH-1 du sous-type D.

Traitement

La réponse clinique, immunologique et virologique aux traitements antirétroviraux selon les sous-types viraux a été évaluée dans plusieurs études au stade de la primo-infection [6] ou de l'infection chronique [19-22]. La plupart de ces études sont concordantes et montrent des résultats comparables pour des patients infectés par des VIH-1 de sous-type B ou non-B, notamment en termes de proportion de patients atteignant une charge virale indétectable après 24 et/ou 48 semaines de traitement ou de délai pour atteindre une charge virale indétectable après un premier traitement antirétroviral.

L'inconvénient majeur de toutes ces études est que la comparaison est toujours faite entre le sous-type B et les autres sous-types non-B regroupés ; or ce groupe de virus de sous-types non-B n'est pas homogène, ne serait-ce par la diversité des génomes et celle du polymorphisme des protéases.

Un argument indirect plaide toutefois en faveur d'une réponse au traitement équivalente en fonction des sous-types de VIH-1 : les études menées depuis quelques années dans les pays du Sud où la diversité génétique est particulièrement importante montrent une réponse comparable au traitement antirétroviral des patients vivant avec le VIH dans ces pays par rapport à celle des patients vivant avec le VIH dans les pays du Nord [23-26].

Malgré ces résultats rassurants, il est nécessaire d'évaluer l'efficacité des nouveaux traitements antirétroviraux sur les sous-types non-B. À titre d'exemple, une étude récente montre une efficacité moindre du tipranavir sur le sous-type K [27]. De plus, l'élaboration des algorithmes d'interprétation du génotype de résistance doit tenir compte de la diversité génétique du VIH. Selon le dernier algorithme de l'ANRS, élaboré à partir des études ayant inclus des patients porteurs des virus de sous-types B, ceux-ci incluent un nombre élevé de mutations de résistance et de polymorphisme, pouvant être à l'origine d'une moindre efficacité au tipranavir. Or, en dehors du sous-type K, pour le moment cela n'a pas été confirmé par des données cliniques, même si peu de données sont disponibles [27]. Enfin, il apparaît nécessaire de surveiller attentivement les profils de résistance qui seront sélectionnés chez les patients porteurs de virus de sous-types non-B en échec de traitement. Cela permettra de déterminer si, en raison du polymorphisme important des virus non-B, l'évolution vers la résistance se fera plus rapidement.

Les aspects concernant le risque de développement d'une résistance aux antirétroviraux sont abordés dans le chapitre 13.

Transmission mère-enfant

Les premières études ont rapporté un risque élevé de transmission de certains virus de sous-types non-B de la mère à l'enfant. Cependant, il faut souligner que ces études, depuis controversées, avaient inclus peu de patientes et ne prenaient pas en compte tous les facteurs de confusion ayant un impact potentiel sur le risque de transmission [28-30]. Une étude récente, menée au Kenya et de taille plus importante, a montré un risque de transmission plus élevé pour les femmes infectées par un virus de sous-type D ou par un virus recombinant A/D [31]. Toutefois, cette différence n'a pas été retrouvée dans l'essai HIVNET 012 mené en Ouganda, dans lequel le seul facteur associé à un risque de transmission plus élevée était la charge virale maternelle [32]. Concernant l'impact du sous-type viral sur le moment de la transmission, une étude a montré l'association du sous-type C avec un risque de transmission in utero plus important [31]. Le sous-type viral C a par ailleurs été associé à une excrétion virale plus importante dans les sécrétions vaginales (RR = 3/virus A ou D) [33] et à une utilisation préférentielle du co-récepteur CCR5 [34, 35]. L'influence du sous-type viral sur le risque de transmission n'est donc pas clairement établie et d'autres travaux sont nécessaires, en particulier dans les pays où de nombreux sous-types ou formes recombinantes co-circulent.

La névirapine monodose est encore utilisée dans le cadre de la prévention de la transmission mère-enfant dans certains pays du Sud et une des questions qui restent posées est celle de l'influence du sous-type viral sur le risque de sélection de virus résistants à la névirapine. Dans l'étude HIVNET 012, la fréquence de virus résistants était plus élevée chez les femmes infectées par des virus de sous-type D que chez celles infectées par des virus de sous-type A (35,7 versus 19 p. 100) [32]. Une étude plus récente menée au Malawi révèle une fréquence encore plus élevée de virus résistants chez les femmes infectées par des virus de sous-type C, comparées aux femmes infectées par des virus de sous-type D ou A (69 versus 36 versus 19 p. 100) [36].

INFECTIONS PAR LE VIH-1 DU GROUPE O

Épidémiologie

On estime à plus de 25 000 le nombre de patients infectés par un VIH-1 du groupe O vivant au Cameroun. Il n'y a, à ce jour, pas d'explication à la diffusion limitée des VIH-1 du groupe O, alors que l'histoire naturelle de l'infection paraît très proche, si ce n'est identique, à celle du VIH-1 du groupe M. Les VIH-1 du groupe O présentent une grande diversité génétique.

Actuellement, 115 patients infectés par ce variant ont été identifiés en France. Parmi les 10 184 infections par le VIH découvertes et notifiées de 2003 à 2006, 10 infections par le VIH-1 du groupe O et deux co-infections O + M ont été identifiées (soit une prévalence de 0,1 p. 100 pour les infections impliquant le groupe O) ; elles restaient très liées à la zone d'endémie (Cameroun) [37].

Diagnostic et suivi virologiques

L'usage obligatoire, en France, de deux tests sérologiques différents pour le dépistage du VIH et l'amélioration des troussees ont rendu très faible le risque d'échec de dépistage d'une infection par un VIH-1 du groupe O. Il demeure qu'un certain nombre d'échecs de dépistage de certains réactifs, chez des patients infectés par des VIH-1 du groupe O, a été rapporté à l'Afssaps ces dernières années. Il faut donc être très vigilant et critique face à une situation clinique évocatrice d'infection par le VIH et un résultat de sérologie VIH négatif [38, 39]. Le diagnostic différentiel des infections par un VIH-1 du groupe O se fait par sérotypage dans des laboratoires spécialisés. La grande diversité génétique du groupe O peut parfois nécessiter de faire appel aux techniques de biologie moléculaire pour confirmer l'infection.

En pratique, un sérotypage VIH-1 du groupe O est recommandé pour des patients originaires de zones d'endémie (essentiellement le Cameroun) et pour leurs partenaires. De même, ce sérotypage est recommandé en cas de charge virale indétectable en l'absence de traitement, particulièrement si le nombre de lymphocytes CD4 est bas.

La mesure de l'ARN VIH-1 plasmatique des groupes O n'est pas possible avec la plupart des tests commerciaux. Elle nécessite, ainsi que la recherche d'ADN VIH, de faire appel à des laboratoires spécialisés utilisant des techniques spécifiques [40]. Notons cependant que le test Abbott *real-time* PCR permet de quantifier l'ARN VIH-1 du groupe O avec une fiabilité satisfaisante ; il est néanmoins préférable de contrôler la pertinence des résultats en se référant à une technique spécifique du VIH-1 du groupe O [41].

Traitement

En pratique, et malgré le peu de données disponibles, il semble que les indications thérapeutiques soient les mêmes que pour l'infection par le sous-type B du VIH-1, mais aucun algorithme d'interprétation des mutations de résistance n'est validé pour les VIH-1 du groupe O en cas d'échec thérapeutique :

- les VIH-1 du groupe O sont le plus souvent naturellement résistants aux INNTI, en raison de la grande fréquence de la mutation Y181C [42]. Les INNTI ne doivent donc pas être utilisés dans ces infections ;
- le polymorphisme du gène de la protéase de ces virus est très important, sans que l'on en connaisse l'impact sur la réponse aux IP/r ;
- la sensibilité des VIH-1 du groupe O à l'enfuvirtide n'est pas connue, et la présence naturelle chez tous les VIH-1 du groupe O de la mutation N42D dans le site HR1 pourrait limiter son activité ;

- l'étude du polymorphisme du gène de l'intégrase de VIH-1 du groupe O a montré que les VIH-1 du groupe O présentaient des mutations naturelles associées avec une résistance *in vivo* et *in vitro*. L'impact de ce polymorphisme naturel doit être évalué par des tests phénotypiques et des études cliniques [43] ;
- il n'existe pas de données sur la sensibilité des VIH-1 du groupe O aux antagonistes des co-récepteurs CCR5.

Transmission mère-enfant

Plusieurs cas de transmission mère-enfant ont été rapportés en l'absence de prophylaxie antirétrovirale. Du fait d'une pathologie relativement similaire à celle observée pour les VIH-1 du groupe M, les mêmes recommandations doivent être appliquées en cas de grossesse chez une femme infectée par un VIH-1 du groupe O.

INFECTIONS PAR LE VIH-2

Épidémiologie

L'infection par le VIH-2 concerne majoritairement des patients originaires d'Afrique de l'Ouest et d'Afrique centrale, en particulier du Sénégal, de Côte d'Ivoire, du Mali, de Guinée-Bissau, du Burkina Faso, mais aussi d'Angola et du Mozambique. Le Portugal et, à un moindre degré, la France dénombrent un grand nombre de cas en raison de leurs liens historiques avec des pays de forte prévalence. Huit sous-types VIH-2 ont été répertoriés à ce jour (de A à H), A et B représentant les sous-types majoritaires.

Parmi les nouveaux diagnostics d'infection par le VIH notifiés en France, de 2003 à 2006, la proportion d'infection par le VIH-2 était de 1,8 p. 100, dont 0,2 p. 100 de co-infections VIH-1/VIH-2, liées dans la très grande majorité des cas à une transmission hétérosexuelle et à un lien épidémiologique avec l'Afrique de l'Ouest [37].

D'après la base de données de la FHDH, l'infection par le VIH-2 concerne un faible nombre de patients en France (en 2007, 1 p. 100 de l'ensemble des patients inclus dans la base, dont 0,6 p. 100 concerne une infection par le VIH-2 seul, soit 690 patients).

La cohorte multicentrique française ANRS C05 VIH-2 regroupe depuis 1994 la majorité des patients adultes vivants suivis en France (700 patients inclus fin 2007). Il est recommandé aux cliniciens de privilégier l'inclusion des patients (tél. : 01 49 28 24 45 ou 05 57 57 45 75).

Diagnostic et suivi virologiques

Il est recommandé de s'assurer que la différenciation entre une infection par le VIH-1 et une infection par le VIH-2 est correctement effectuée au moment du diagnostic de séropositivité au VIH [44]. Cela est indispensable pour une prise en charge spécifique.

Il n'existe pas, comme pour VIH-1, de techniques commercialisées de mesure de la charge virale plasmatique VIH-2. La quantification de l'ARN VIH-2 plasmatique a été mise au point par une technique de PCR en temps réel (seuil de sensibilité de 100 copies/ml) mais cette technique n'est disponible que dans quelques laboratoires de virologie spécialisés, en particulier dans le cadre de l'étude de cohorte ANRS C05 VIH-2 [45].

L'ARN plasmatique VIH-2 n'est détectable que chez 29 p. 100 des patients de la cohorte VIH-2 à l'inclusion ; la valeur médiane est de l'ordre de 3 log₁₀ copies/ml, soit 1 000 copies/ml ; l'interprétation de la valeur de la charge virale VIH-2 est donc bien différente de celle du VIH-1. En revanche, il existe une corrélation positive entre le taux de détectabilité et le stade

CDC (8 p. 100 au stade A versus 55 p. 100 au stade C) et négative avec le taux de CD4 [48] (8 p. 100 lorsqu'il est supérieur à 500/mm³, 35 p. 100 lorsqu'il est compris entre 300 et 500/mm³, 62 p. 100 lorsqu'il est inférieur à 300/mm³).

En termes de suivi, il est recommandé de mesurer l'ARN VIH-2 plasmatique au début de la prise en charge, puis tous les 6 mois chez les patients asymptomatiques non traités. Chez les patients traités, on préconise une mesure à un mois, puis 3 mois après l'initiation ou le changement d'un traitement antirétroviral, puis tous les 3 mois. La charge virale doit également être mesurée en début et en cours de grossesse.

Histoire naturelle

En l'absence de traitement antirétroviral, le potentiel évolutif de l'infection par le VIH-2 est plus lent que celui du VIH-1, probablement en raison d'une répllication virale moins importante. De même, le risque de transmission du VIH-2 est plus faible que celui du VIH-1, que ce soit par voie sexuelle ou par voie materno-fœtale.

L'infection par le VIH-2 est donc considérée comme une infection longtemps contrôlée et de meilleur pronostic. Les marqueurs prédictifs de progression sont les signes cliniques, le nombre de lymphocytes CD4 et la charge virale plasmatique [46-49]. Chez les patients inclus dans la cohorte française VIH-2, la probabilité de développer un Sida est de 5 p. 100 à 3 ans ; les marqueurs associés à une évolutivité clinique sont l'âge supérieur à 40 ans, l'existence de symptômes du groupe B du CDC, une charge virale VIH-2 plasmatique détectable et un nombre de CD4 inférieur à 200/mm³ [50]. Cependant, toutes les manifestations cliniques observées au cours de l'infection par le VIH-1 ont été rapportées au cours de l'infection par le VIH-2 : primo-infection, infections opportunistes et néoplasies.

Traitement antiviral

La moindre fréquence de détectabilité de la charge virale plasmatique, et sa moindre valeur, ainsi que le nombre limité d'options thérapeutiques sont des arguments en faveur d'une intervention thérapeutique plus précoce que pour l'infection par le VIH-1. L'initiation du traitement doit être envisagée chez les patients asymptomatiques dès lors que le nombre de lymphocytes CD4 est inférieur à 500/mm³, voire plus élevé en cas de charge virale plasmatique détectable, de co-infection par les virus des hépatites.

Sensibilité et résistance du VIH-2 aux antirétroviraux

Les choix thérapeutiques de l'infection par le VIH-2 sont moindres que pour l'infection par le VIH-1. Les INNTI et l'enfuvirtide ne doivent pas être utilisés en raison d'une résistance naturelle des VIH-2. Peu de données concernant la résistance aux antirétroviraux chez les patients infectés par le VIH-2 sont disponibles à ce jour, du fait de la très faible prévalence de ce virus dans le monde. Les études portent sur un nombre limité de patients et suggèrent que la résistance aux antirétroviraux pourrait emprunter des voies différentes de celles du VIH-1.

Résistance aux IP

Il existe des différences importantes, entre le VIH-1 et le VIH-2, dans le polymorphisme du gène de la protéase. En effet, les différences en acides aminés entre la protéase des deux virus concernent 55 positions sur les 99 que comprend la protéase. Douze positions concernent des codons qui sont associés à la résistance dans le VIH-1. La caractérisation des profils de mutations associées à la résistance acquise aux IP a montré que les mutations sélectionnées par le VIH-2 apparaissaient aux mêmes positions que celles sélectionnées par le VIH-1, mais avec une fréquence importante des mutations aux codons 82 et 90. Chez les patients traités par une seconde ligne d'IP, la mutation I84V a également été

retrouvée. Des substitutions d'acides aminés ont été observées à des positions qui ne sont pas décrites pour être associées à la résistance du VIH-1. Les effets de ces mutations doivent être évalués par des expériences de sélection *in vitro*, ainsi que par l'étude de la sensibilité phénotypique des souches virales présentant ces mutations. Les études de sensibilité phénotypique disponibles à ce jour montrent une moindre sensibilité du VIH-2 *in vitro* à l'amprénavir, au tipranavir et à l'atazanavir. La sensibilité naturelle aux saquinavir, lopinavir et darunavir est similaire à celle du VIH-1 et ces inhibiteurs de protéase sont à privilégier dans les choix thérapeutiques [50-53].

Résistance aux INTI

La mutation au codon 151 (Q151M), associée en cas d'infection par le VIH-1 à une résistance croisée à tous les INTI, a été observée avec une fréquence particulièrement élevée, de l'ordre de 26 p. 100, en cas d'infection par le VIH-2 [55]. En revanche, la mutation au codon 215, très fréquemment sélectionnée par les souches VIH-1 chez les patients traités par des analogues de la thymidine, est détectée avec une fréquence de 15 p. 100 chez les patients infectés par le VIH-2, suggérant fortement un mécanisme de résistance différent pour cette classe de médicaments.

Résistance aux inhibiteurs d'intégrase

In vitro, le VIH-2 est naturellement sensible au raltégravir et à l'élvitgravir, avec des concentrations inhibitrices 50 p. 100 et 90 p. 100 comparables à celles observées pour le VIH-1. *In vivo*, la résistance au raltégravir semble emprunter la même voie que celle du VIH-1. L'étude des mutations sélectionnées dans le gène de l'intégrase chez un patient en échappement virologique sous raltégravir suggère une résistance croisée entre ces molécules, comme décrit pour le VIH-1 [54]. Ces résultats restent à confirmer.

Réponse au traitement

Les données recueillies chez les patients traités par trithérapie (3 INTI ou 2 INTI + IP) dans la cohorte ANRS VIH-2 montrent que, si la réponse virologique est bonne (charge virale indétectable à M3) et durable, la réponse immunologique est moins importante que celle observée chez les patients traités pour une infection par le VIH-1. Ainsi le gain de CD4 observé est-il en médiane de 50/mm³ à M6 et M12 [55]. Ces données sont concordantes avec les autres études publiées sur l'effet des traitements incluant des IP disponibles depuis longtemps. La réponse au traitement incluant des molécules plus récemment mises à disposition semble être plus favorable : ainsi, une étude rétrospective récente portant sur les patients naïfs de la cohorte française, traités par une combinaison incluant le lopinavir/r, a permis d'observer une élévation plus importante (+71 CD4/mm³ à S24) et prolongée (+142 CD4/mm³ à S48 et +132 CD4/mm³ à S96) du nombre de CD4, avec une pente d'évolution estimée à +30 CD4/mm³/mois entre S0 et S6 et à +8 CD4/mm³/mois entre S7 et S96. Ces résultats restent à documenter par des essais thérapeutiques prospectifs.

Chez les patients en échec de traitement, deux publications, ne concernant cependant que trois patients, ont rapporté une réponse immunovirologique spectaculaire avec une association raltégravir + 1 IP/r + 2 INTI sélectionnés sur les données de tests génotypiques [56, 57].

Les effets indésirables des antirétroviraux semblent identiques à ceux décrits dans l'infection par le VIH-1, notamment en termes d'anomalies métaboliques et de syndromes lipodystrophiques. Cela peut poser des difficultés dans la mesure où l'épargne des IP/r n'est pas possible (pas de substitution possible avec un INNTI).

Indication et choix du traitement

L'initiation d'un traitement antirétroviral est recommandée, comme chez les patients infectés par le VIH-1, en cas de signes cliniques du stade B, en cas de diagnostic de pathologie indicative de Sida et si le nombre de CD4 est inférieur à 350/mm³.

Une étude récente comparant des patients infectés par le VIH-1 et des patients infectés par le VIH-2 suggère que, compte tenu de la réponse moindre sous traitement combiné, le traitement antirétroviral devrait être débuté plus tôt dans l'évolution de l'infection par le VIH-2, sans attendre le moment où les CD4 sont inférieurs à 350/mm³ [58].

Une valeur d'ARN VIH-2 supérieure à 1 000 copies/ml est à considérer comme très élevée et prédictive d'un risque évolutif clinique. La détectabilité, contrôlée, de la charge virale doit faire discuter l'initiation d'un traitement.

Ainsi le traitement doit-il être envisagé à un niveau de CD4 plus élevé que pour le VIH-1, de l'ordre de 500/mm³, voire plus en cas de charge virale détectable, de co-infections VHC ou VHB. Il doit associer deux INTI et un IP/r (autre que le nelfinavir, l'amprénavir, l'atazanavir et le tipranavir).

Transmission mère-enfant

Le taux de transmission mère-enfant est spontanément très faible (de l'ordre de 1 à 3 p. 100), mais le risque de transmission n'est pas nul, et une prévention est recommandée. La prévention de la transmission mère-enfant et la prise en charge pendant la grossesse et le post-partum suivent les mêmes principes et les mêmes recommandations que pour les infections par le VIH-1. Cependant, les INNTI ne doivent pas être utilisés. En cas d'indication d'une trithérapie incluant un IP/r (indication maternelle, primo-infection, charge virale détectable), ce dernier doit être choisi en fonction de la sensibilité naturelle du VIH-2 aux molécules de cette classe (diminution de sensibilité à l'amprénavir, l'atazanavir, le tipranavir). En cas de charge virale plasmatique maternelle indétectable, la conduite à tenir est la même qu'en cas de charge virale VIH-1 maternelle indétectable (voir Chapitre 8).

Points forts

- Les *infections par un VIH-1 du groupe M non-B* :
 - sont en augmentation et représentaient 41,8 p. 100 des nouveaux diagnostics d'infection par le VIH notifiés en 2006, dont environ la moitié de variants apparentés à la forme CRF02_AG (prédominante en Afrique de l'Ouest) ;
 - sont sensibles in vitro à l'ensemble des antirétroviraux utilisés actuellement, y compris les inhibiteurs de fusion ;
 - semblent répondre au traitement comme les infections par le sous-type B, mais les résultats de l'analyse comparative entre chacun des sous-types non-B et le sous-type B restent à documenter. Il semble exister une efficacité moindre du tipranavir sur le VIH-1 sous-type K ;
 - les infections par le VIH-1 de sous-type D progressent plus rapidement vers le décès en l'absence de traitement antirétroviral.
- Les *infections par le VIH-1 du groupe O* :
 - sont rares (0,1 p. 100 des découvertes de séropositivité notifiées de 2003 à 2006), retrouvées essentiellement chez les patients – ou leurs partenaires – originaires du Cameroun ;
 - ne peuvent être suivies par la plupart des tests commerciaux de charge virale VIH-1 et doivent l'être par des tests adaptés. Il faut penser au groupe O en cas de discordance immunovirologique avec une charge virale basse ou indétectable et des chiffres de CD4 bas chez des patients non traités ;
 - ne peuvent être traitées par INNTI en raison d'une résistance naturelle ;
 - relèvent des mêmes indications thérapeutiques que les infections par le sous-type B du VIH-1.

- Les *infections par le VIH-2* :
 - représentent 1,8 p. 100 des découvertes de séropositivité notifiées de 2003 à 2006, dont la majorité est liée à l'Afrique de l'Ouest ;
 - ont une évolution naturelle plus lente que celle des infections par le VIH-1. Les transmissions sexuelle et materno-fœtale sont moins fréquentes mais justifient les mêmes stratégies de prévention que celles qui concernent le VIH-1 ;
 - doivent être suivies par des techniques spécifiques de charge virale VIH-2 disponibles dans quelques laboratoires de virologie spécialisés, en particulier dans le cadre de l'étude de cohorte ANRS C05 VIH-2. Moins de 50 p. 100 des patients ont une charge virale plasmatique détectable (> 100 copies/ml), dont la valeur médiane est de l'ordre de 1 000 copies/ml ;
 - ne peuvent être traitées par INNTI, ni par enfuvirtide en raison d'une résistance naturelle. La sensibilité à l'amprénavir, au tipranavir et à l'atazanavir semble également diminuée ;
 - ont une évolution des CD4 sous traitement efficace moindre que celle des infections par le VIH-1, incitant à l'initiation du traitement à un taux de CD4 plus élevé que lors de l'infection par le VIH-1 ;
 - doivent être prises en charge, en cas d'échec thérapeutique, selon les mêmes stratégies que celles recommandées pour le VIH-1 : vérification de l'observance, des données pharmacologiques, indication de tests de résistance génotypique pour le choix du traitement de relais ;
 - sont sensibles aux inhibiteurs d'intégrase.

Le groupe d'experts recommande :

- *En ce qui concerne les infections par le VIH-1 du groupe M de sous-types non-B* :
 - d'identifier les sous-types des virus du groupe M lors du diagnostic de l'infection par le VIH (AIII) ;
 - d'appliquer aux patients infectés par un VIH-1 sous-type non-B les modalités de prise en charge, les indications et le choix du traitement recommandés pour le sous-type B (A1) ;
 - d'évaluer la réponse thérapeutique chez les patients infectés par des sous-types non-B dans le cadre d'essais cliniques (BIII) ;
 - de surveiller attentivement les patients infectés par le sous-type D, compte tenu de l'évolution rapide de l'infection (AII).
- *En ce qui concerne les infections par le VIH-1 du groupe O* :
 - de rechercher par sérotypage une infection par un VIH-1 du groupe O lorsqu'existe une discordance immunovirologique (taux de CD4 bas et charge virale faible ou indétectable en l'absence de traitement), notamment lorsque le patient ou son partenaire est originaire du Cameroun (AIIa) ;
 - de ne pas prescrire d'INNTI, ni d'enfuvirtide (A1a). Les données actuellement disponibles concernant les anti-CCR5 et les inhibiteurs d'intégrase ne permettent pas de présumer de leur efficacité.
- *En ce qui concerne les infections par le VIH-2* :
 - de contrôler la charge virale plasmatique tous les 6 mois si elle est indétectable et tous les trimestres si elle est détectable chez les patients asymptomatiques non traités (AIII) ;
 - de débiter le traitement antirétroviral chez les patients symptomatiques ;
 - d'envisager le traitement antirétroviral plus précocement, chez les patients asymptomatiques, que dans l'infection par le VIH-1, dès que le nombre de lymphocytes CD4 est inférieur à 500/mm³ (BIII) et de le débiter systématiquement lorsqu'il est inférieur à 350/mm³ (AIII) ou lorsque la charge virale plasmatique est détectable (BIIa) ;

- de ne pas prescrire d'INNTI, ni d'enfuvirtide (Ala) et d'utiliser avec prudence le fosamprenavir/r, l'atazanavir/r et le tipranavir/r (sensibilité possiblement réduite) (BIIIb) ;
- de prescrire systématiquement un traitement préventif de la transmission mère-enfant (A) (voir Chapitre 8) ;
- de continuer d'inclure les patients dans la cohorte nationale pour améliorer les connaissances, en particulier thérapeutiques (AIII).

BIBLIOGRAPHIE

1. GERETTI AM. HIV-1 subtypes : epidemiology and significance for HIV management. *Curr Opin Infect Dis*, 2006, 19 : 1-7.
2. WENSING AMJ, ASJO B et al. Prevalence of transmitted drug resistance in Europe is largely influenced by the presence of non-B sequences : analysis of 1400 patients from 16 countries : the CATCH-Study. XII International HIV Drug Resistance workshop : basic principles and clinical implications. Los Cabos, Mexico, 2003.
3. BARIN F, MEYER L, LANCAR R et al. Development and validation of an immunoassay for identification of recent human immunodeficiency virus type 1 infections and its use on dried serum spots. *J Clin Microbiol*, 2005, 43 : 4441-4447.
4. BARIN F, PLANTIER JC, BRAND D et al. Human immunodeficiency virus serotyping on dried serum spots as a screening tool for the surveillance of the AIDS epidemic. *J Med Virol*, 2006, 78 : S13-S18.
5. SEMAILLE C, BARIN F, CAZEIN F et al. Monitoring the dynamics of the HIV epidemic using assays for recent infection and serotyping among new HIV diagnoses : experience after 2 years in France. *J Infect Dis*, 2007, 196 : 377-383.
6. CHAIX ML, DESCAMPS D, HAZIC M et al. Stable prevalence of genotypic drug resistance mutations but increase in non-B virus among patients with HIV-1 primary infection in France. *AIDS*, 2003, 17 : 2635-2643.
7. CHAIX ML, DEVEAU C, GOUJARD C et al. Increase of the HIV-1 non-B subtypes frequency and response to HAART in patients enrolled in the French Primo Cohort Study and treated at the time of primary infection. Thirteenth CROI, Denver, Colorado, 2006, abstract 397.
8. DESCAMPS D, CHAIX ML, ANDRÉ P et al. French national sentinel survey of antiretroviral drug resistance in patients with HIV-1 primary infection and in antiretroviral-naïve chronically infected patients in 2001-2002. *J AIDS*, 2005, 38 : 545-552.
9. BRAND D et al. Characteristics of patients infected with HIV-1 subtype D and CRF01_AE among new HIV diagnoses in France, 2003 to 2005. 15th CROI, Boston, February 2008, abstract 513.
10. ALAEUS A. Significance of HIV-1 genetic subtypes. *Scand J Infect Dis*, 2000, 32 : 455-4639.
11. AMORNKUL PN, TANSUPHASAWADIKUL S, LIMPAKARNJANARAT K et al. Clinical disease associated with HIV-1 subtype B' and E infection among 2104 patients in Thailand. *AIDS*, 1999, 13 : 1963-1969.
12. GALAI N, KALINKOVICH A, BURSTEIN R et al. African HIV-1 subtype C and rate of progression among Ethiopian immigrants in Israel. *Lancet*, 1997, 349 : 180-181.
13. KANKI PJ, HAMEL DJ, SANKALE JL et al. Human immunodeficiency virus type 1 subtypes differ in disease progression. *J Infect Dis*, 1999, 179 : 68-73.
14. KALEEBU P, FRENCH N, MAHE C et al. Effect of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 envelope subtypes A and D on disease progression in a large cohort of HIV-1-positive persons in Uganda. *J Infect Dis*, 2002, 185 : 1244-1250.
15. VASAN A, RENJIFO B, HERTZMARK E et al. Different rates of disease progression of HIV type 1 infection in Tanzania based on infecting subtype. *Clin Infect Dis*, 2006, 42 : 843-852.
16. KIWANUKA N, LAEYENDECKER O, ROBB M, et al. Effect of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) subtype on disease progression in persons from Rakai, Uganda, with incident HIV-1 infection. *J Infect Dis*, 2008, 197 : 707-713.
17. LAURENT C, BOURGEOIS A, FAYE MA et al. No difference in clinical progression between patients infected with the predominant human immunodeficiency virus type 1 circulating recombinant form (CRF) 02_AG strain and patients not infected with CRF02_AG, in Western and West-Central Africa : a four-year prospective multicenter study. *J Infect Dis*, 2002, 186 : 486-492.

18. ATLAS A, GRANATH F, LINDSTROM A et al. Impact of HIV type 1 genetic subtype on the outcome of antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2005, *21* : 221-227.
19. BOCKET L, CHERET A, DEUFFIC-BURBAN S et al. Impact of human immunodeficiency virus type 1 subtype on first-line antiretroviral therapy effectiveness. *Antivir Ther*, 2005, *10* : 247-254.
20. DE WIT S, BOULME R, POLL B et al. Viral load and CD4 cell response to protease inhibitor-containing regimens in subtype B versus non-B treatment-naïve HIV-1 patients. *AIDS*, 2004, *18* : 2330-2331.
21. FRATER AJ, DUNN DT, BEARDALL AJ et al. Comparative response of African HIV-1-infected individuals to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2002, *16* : 1139-1146.
22. COETZEE D, HILDEBRAND K, BOULLE A et al. Outcomes after two years of providing antiretroviral treatment in Khayelitsha, South Africa. *AIDS*, 2004, *18* : 887-895.
23. KABUGO C, BAHENDEKA S, MWEBAZE R et al. Long-term experience providing antiretroviral drugs in a fee-for-service HIV clinic in Uganda : evidence of extended virologic and CD4+ cell count responses. *J AIDS*, 2005, *38* : 578-583.
24. LAURENT C, KOUANFACK C, KOULLA-SHIRO S et al. Effectiveness and safety of a generic fixed-dose combination of nevirapine, stavudine, and lamivudine in HIV-1-infected adults in Cameroon : open-label multicentre trial. *Lancet*, 2004, *364* : 29-34.
25. LAURENT C, NGOM GUEYE NF, NDOUR CT et al. Long-term benefits of highly active antiretroviral therapy in Senegalese HIV-1-infected adults. *J AIDS*, 2005, *38* : 14-17.
26. POVEDA E, DE MENDOZA C, PARKIN N, et al. Evidence for different susceptibility to tipranavir and darunavir in patients infected with distinct HIV-1 subtypes. *AIDS*, 2008, *22* : 611-616.
27. CHAMPENOIS K, BOCKET L, DEUFFIC-BURBAN S et al. Expected response to protease inhibitors of HIV-1 non-B subtype viruses according to resistance algorithms. *AIDS*, 2008, *22* : 1087-1089.
28. RENJIFO B, FAWZI W, MWAKAGILE D et al. Differences in perinatal transmission among human immunodeficiency virus type 1 genotypes. *J Hum Virol*, 2001, *4* : 16-25.
29. TAPIA N, FRANCO S, PUIG-BASAGOITI F et al. Influence of human immunodeficiency virus type 1 subtype on mother-to-child transmission. *J Gen Virol*, 2003, *84* : 607-613.
30. YANG C, LI M, NEWMAN RD et al. Genetic diversity of HIV-1 in western Kenya : subtype-specific differences in mother-to-child transmission. *AIDS*, 2003, *17* : 1667-1674.
31. RENJIFO B, GILBERT P, CHAPLIN B et al. Preferential in-utero transmission of HIV-1 subtype C as compared to HIV-1 subtype A or D. *AIDS*, 2004, *18* : 1629-1636.
32. ESHLEMAN SH, BECKER-PERGOLA G, DESEYVE M et al. Impact of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) subtype on women receiving single-dose nevirapine prophylaxis to prevent HIV-1 vertical transmission (hiv network for prevention trials 012 study). *J Infect Dis*, 2001, *184* : 914-917.
33. JOHN-STEWART GC, NDUATI RW, ROUSSEAU CM et al. Subtype C is associated with increased vaginal shedding of HIV-1. *J Infect Dis*, 2005, *192* : 492-496.
34. NDUNG'U T, SEPAKO E, McLANE MF et al. HIV-1 subtype C in vitro growth and coreceptor utilization. *Virology*, 2006, *347* : 247-260.
35. RENJIFO B, CHUNG M, GILBERT P et al. In-utero transmission of quasispecies among human immunodeficiency virus type 1 genotypes. *Virology*, 2003, *307* : 278-282.
36. ESHLEMAN SH, HOOVER DR, CHEN S et al. Resistance after single-dose nevirapine prophylaxis emerges in a high proportion of Malawian newborns. *AIDS*, 2005, *19* : 2167-2169.
37. BARIN F, CAZEIN F, LOT F et al. Prevalence of HIV-2 and HIV-1 group O infections among new HIV diagnoses in France : 2003-2006. *AIDS*, 2007, *21* : 2351-2353.
38. ZOUHAIR S, ROUSSIN-BRETAGNE S, MOREAU A et al. Group O human immunodeficiency virus type 1 infection that escaped detection in two immunoassays. *J Clin Microbiol*, 2006, *44* : 662-665.
39. KARA-MOSTEFA A, SCHNEIDER V, AMIEL C et al. VIH-1 du groupe O : difficultés diagnostiques. *Virologie*, 2005, *9* : 487-489.
40. GUEUDIN M, SIMON F. Plasma RNA viral load in HIV-1 group O infection by real-time PCR. *Methods Mol Biol*, 2005, *304* : 221-228.
41. GUEUDIN M, PLANTIER JC, LEMEE V et al. Evaluation of the Roche Cobas TaqMan and Abbott Real-Time extraction-quantification systems for HIV-1 subtypes. *J AIDS*, 2007, *44* : 500-505.
42. DESCAMPS D, COLLIN G, LETOURNEUR F et al. Susceptibility of human immunodeficiency virus type 1 group O isolates to antiretroviral agents : in vitro phenotypic and genotypic analyses. *J Virol*, 1997, *71* : 8893-8898.
43. LEOZ M, DEPARTUREAUX A, VESSIÈRE A et al. Integrase polymorphism and HIV-1 group O diversity. *AIDS*, 2008, *22* : 1239-1243.
44. BARIN F, BRUN-VÉZINET F, MORAND-JOUBERT L. Virus de l'immunodéficience humaine (HIV). *In* : Le Révir. Référentiel en virologie médicale, 2^e éd. Paris, Le groupe Révir de la Société française de microbiologie, 2007 : 35-43.

45. DAMOND F, COLLIN G, DESCAMPS D et al. Improved sensitivity of human immunodeficiency virus type 2 subtype B plasma viral load assay. *J Clin Microbiol*, 2005, *43* : 4234-4236.
46. ARIYOSHI K, JAFFAR S, ALABI AS et al. Plasma RNA viral load predicts the rate of CD4 T cell decline and death in HIV-2-infected patients in West Africa. *AIDS*, 2000, *14* : 339-344.
47. HANSMANN A, SCHIM VAN DER LOEFF MF, KAYE S et al. Baseline plasma viral load and CD4 cell percentage predict survival in HIV-1- and HIV-2-infected women in a community-based cohort in the Gambia. *J AIDS*, 2005, *38* : 335-341.
48. JAFFAR S, VAN DER LOEFF MS, EUGEN-OLSEN J et al. Immunological predictors of survival in HIV type 2-infected rural villagers in Guinea-Bissau. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2005, *21* : 560-564.
49. MATHERON S, PUEYO S, DAMOND F et al. Factors associated with clinical progression in HIV-2 infected-patients : the French ANRS cohort. *AIDS*, 2003, *17* : 2593-2601.
50. DAMOND F, BRUN-VÉZINET F, MATHERON S, et al. Polymorphism of the human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) protease gene and selection of drug resistance mutations in HIV-2-infected patients treated with protease inhibitors. *J Clin Microbiol*, 2005, *43* : 484-487.
51. RODES B, SHELDON J, TORO C et al. Susceptibility to protease inhibitors in HIV-2 primary isolates from patients failing antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother*, 2006, *57* : 709-713.
52. DESBOIS D, ROQUEBERT B, PEYAVIN G et al. In vitro phenotypic susceptibility of human immunodeficiency virus type 2 clinical isolates to protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, *52* : 1545-1548.
53. DESCAMPS D, DAMOND F, MATHERON S et al. High frequency of selection of K65R and Q151M mutations in HIV-2 infected patients receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitors containing regimen. *J Med Virol*, 2004, *74* : 197-201.
54. ROQUEBERT B, DAMOND F, COLLIN G et al. HIV-2 integrase gene polymorphism and phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to the integrase inhibitors raltegravir and elvitegravir in vitro. *AIDS*, 2008, *in press*.
55. ROQUEBERT B, BLUM L, COLLIN G et al. Selection of the Q148R integrase inhibitor resistance mutation in failing raltegravir containing regimen. *AIDS*, 2008, *in press*.
56. DAMOND F, LARIVEN S, ROQUEBERT B et al. Virological and immunological response to HAART regimen containing integrase inhibitors in HIV-2-infected patients. *AIDS*, 2008, *22* : 665-666.
57. GARRETT N, XU L, SMIT E et al. Raltegravir treatment response in an HIV-2 infected patient : a case report. *AIDS*, 2008, *22* : 1091-1092.
58. DRYLEWICZ J, MATHERON S, LAZARO E et al. Comparison of viro-immunological marker changes between HIV-1 and HIV-2-infected patients in France. *AIDS*, 2008, *22* : 457-468.

13

Résistance du VIH-1 aux antirétroviraux

La résistance aux antirétroviraux est liée à la sélection de quasi-espèces virales comportant des mutations dans les gènes de la transcriptase inverse, de la protéase, de la gp41 ou de l'intégrase, lorsque la réplication virale persiste en présence d'antirétroviraux. La sélection de mutations de résistance dépend de facteurs pharmacologiques (concentrations plasmatiques suboptimales d'antirétroviral consécutives à des difficultés d'observance ou à des interactions médicamenteuses), de la puissance du traitement antiviral et de la « barrière génétique » du virus vis-à-vis des différents antirétroviraux, c'est-à-dire du nombre de mutations virales qui permet au virus d'être résistant. Ce chapitre ne concerne que la résistance aux antirétroviraux des VIH-1 du groupe M. La résistance aux antirétroviraux des VIH-1 du groupe O et VIH-2 est traitée dans le chapitre 12.

MÉCANISMES DE LA RÉSISTANCE

Les mutations diminuent la sensibilité des virus aux antirétroviraux par des mécanismes différents selon les classes et même selon l'antirétroviral dans une même classe [1, 2].

Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)

Deux mécanismes différents sont impliqués dans la résistance aux inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques.

- L'excision de l'analogue nucléosidique déjà incorporé est conférée par les mutations appelées TAM (*thymidine analog mutations*). Elles sont sélectionnées séquentiellement par les analogues de la thymidine, zidovudine et stavudine, et comprennent : M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F et K219Q/E. Ces mutations favorisent l'accès de l'ATP au site de polymérisation qui réagit avec l'analogue nucléosidique en le détachant de la chaîne d'ADN viral en formation. Les TAM sont responsables d'une résistance à l'ensemble des INTI, sauf à la lamivudine, et cela à des niveaux divers. Cette résistance croisée est variable en fonction du nombre de TAM et de l'INTI. Par ailleurs, les mutations K70R et K219Q/E ont moins d'impact que les quatre autres dans cette résistance croisée. La mutation M184V, en présence de TAM, augmente la résistance in vivo à l'abacavir et n'a pas d'impact sur le ténofovir et la didanosine.

- La diminution d'incorporation des nucléosides ou nucléotides artificiels au profit de nucléotides naturels est observée avec certaines mutations. Ainsi, la mutation M184V est

sélectionnée par la lamivudine et l'emtricitabine. Ce même mécanisme est décrit pour la mutation Q151M et son complexe (mutations A62V, V75I, F77L, F116Y), ainsi que pour les mutations L74V, K65R et K70E. La mutation Q151M entraîne une résistance de haut niveau à tous les INTI, sauf au ténofovir et à la lamivudine. La mutation L74V est sélectionnée par la didanosine et l'abacavir (en association fréquente avec la M184V) et la mutation K65R et K70E principalement par le ténofovir. L'impact de cette mutation K65R semble nul sur les analogues de la thymidine (la zidovudine est l'INTI de choix en présence de K65R), certain sur le ténofovir lui-même et probable (avec des niveaux probablement variables) sur les autres nucléosides. La prévalence de cette mutation reste très faible dans les bases de données en dépit d'une utilisation désormais très répandue du ténofovir avec l'emtricitabine [3]. En revanche, cette mutation est fréquemment sélectionnée lors de l'utilisation de combinaisons d'INTI qui ne sont pas recommandées (abacavir et/ou didanosine associés au ténofovir sur des virus dépourvus de TAM). L'abacavir en association à la lamivudine sélectionne en priorité la mutation L74V/I avec une fréquence plus importante quand cette combinaison est donnée en une fois par jour et en association aux INNTI.

Il faut noter que, dans cette classe d'antirétroviraux, la barrière génétique est variable selon les molécules, et en particulier très faible pour la lamivudine et l'emtricitabine.

Il existe de plus en plus de preuves de l'existence de mutations conférant une résistance aux INTI localisées dans des régions qui ne sont pas analysées par les tests génotypiques de résistance pratiqués en routine. En effet, des mutations localisées dans la région de connexion et dans la RNase H peuvent conférer une résistance aux INTI, mais aussi aux INNTI [4, 5].

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

Ces molécules bloquent la transcriptase inverse (TI) en se fixant au niveau d'une poche hydrophobique étroite et proche du site actif de l'enzyme. Une seule mutation à ce niveau peut entraîner une résistance de haut niveau à l'INNTI avec une résistance croisée entre l'efavirenz et la névirapine. Ce sont typiquement des molécules dont la « barrière génétique » est basse puisqu'une seule mutation leur confère une résistance élevée.

Des INNTI de deuxième génération comme l'étravirine sont actifs sur certains virus ayant des profils de résistance aux INNTI classiques [6]. Il a été montré que la mutation K103N n'avait aucun impact délétère sur la réponse virologique à l'étravirine et que la mutation Y181C n'était associée à une diminution de la réponse virologique qu'en présence d'autres mutations dans cette classe [7]. De plus, l'accumulation de mutations de résistance aux INNTI diminue fortement l'efficacité de l'étravirine : il est donc recommandé de ne pas laisser persister de réplication résiduelle sous efavirenz ou névirapine, qui entraîne rapidement l'accumulation de mutations de résistance aux INNTI et réduit les possibilités de traitement ultérieur par l'étravirine.

Inhibiteurs de protéase (IP)

La résistance aux IP est liée à des mutations situées, d'une part, au niveau du site actif de l'enzyme et, d'autre part, à distance de celui-ci. La résistance aux IP est un phénomène graduel avec accumulation progressive de mutations. On distingue les mutations primaires sélectionnées les premières lors d'un échappement, très souvent situées au niveau du site actif de l'enzyme, et les mutations secondaires, qui s'accumuleront et renforceront la résistance. Certaines de ces mutations primaires sont spécifiques d'un IP ; c'est le cas de la mutation I50L sélectionnée par l'atazanavir chez des patients naïfs, qui, *in vitro*, n'entraîne pas de résistance croisée avec les autres IP. Chez des patients ayant déjà reçu d'autres IP, d'autres mutations vont être sélectionnées par l'atazanavir, en particulier la mutation I84V responsable de résistance croisée aux IP. Les autres IP, comme l'indinavir, le

saquinavir et le lopinavir, peuvent sélectionner des mutations responsables de résistance croisée, en particulier les mutations V82A/F/S/T, I84V/A et L90M, qui, lorsqu'elles sont associées, rendent difficile le choix d'un traitement de relais.

De nombreuses études montrent qu'il existe une grande différence entre les IP potentialisés par le ritonavir et les IP non potentialisés, en termes de fréquence de sélection de mutations de résistance chez les patients naïfs d'antirétroviraux. Les échappements aux IP non potentialisés s'accompagnent, dans un certain nombre de cas, de mutations de résistance (50 p. 100 des cas avec le nelfinavir, 16 p. 100 des cas avec l'atazanavir). En revanche, les échappements aux IP potentialisés qui ont pu être analysés chez les patients naïfs s'accompagnent de très peu de sélection de mutations dans la protéase. Il est donc recommandé de toujours prescrire des IP potentialisés par le ritonavir (IP/r).

Les études de résistance menées lors des essais de monothérapie d'IP/r montrent une plus grande fréquence de résistance avec ce type de stratégie [8], qui n'est donc pas recommandée.

La notion de barrière génétique forte mérite d'être nuancée ; en effet, certaines mutations isolées peuvent être associées à un échec virologique, même au cours d'une première ligne d'un IP/r.

Parmi les nouveaux IP, le tipranavir (TPV) semble sélectionner chez les patients pré-traités des mutations également sélectionnées par beaucoup d'autres IP (par exemple, V82L/T et I84V) qui sont responsables de résistance croisée [9]. Il existe également un certain degré de résistance croisée entre fosamprénavir et darunavir :

- le darunavir peut sélectionner chez les patients pré-traités des mutations également sélectionnées par le fosamprénavir (V32I, I47V, I50V, I54M/L, L76V, I84V), du fait de leur structure chimique très proche. Des travaux ont identifié les mutations qui ont le plus d'impact sur la résistance au darunavir quand celui-ci est utilisé chez des patients pré-traités [10] ;

- une autre étude a montré que l'utilisation de fosamprénavir était associée, en comparaison à l'utilisation des autres IP, à une sélection plus fréquente de mutations agissant sur la réponse au darunavir [11].

Chez les patients naïfs d'antirétroviraux traités par darunavir dans l'essai Artemis, aucune mutation de résistance n'a été observée au moment de l'échec. Cependant, les données concernant les patients naïfs en échec de darunavir sont encore trop limitées pour permettre de décrire les mutations de résistance sélectionnées dans la protéase dans cette situation.

Des études récentes montrent qu'il existe des mutations dans le gène *gag*, au niveau des sites de clivage ou à proximité, qui semblent conférer une résistance aux IP ; cependant, elles ne sont pas systématiquement analysées par les tests génotypiques classiques qui ne séquentent que la protéase virale [12].

Inhibiteurs d'entrée et tests de tropisme

Inhibiteurs d'entrée

La résistance à l'enfuvirtide, inhibiteur de fusion, est associée à des changements des acides aminés 36 à 45 du domaine HR-1 de la gp41. Ces mutations apparaissent rapidement (en quelques semaines) en cas de réplication virale sous enfuvirtide. Des mutations sont sélectionnées plus tardivement dans HR-2, mais ces mutations n'ont pas d'impact sur la résistance à l'enfuvirtide et sont probablement compensatrices des mutations de HR-1 pour la capacité répliquative. Il a été montré que les mutations dans la gp41 s'accumulent en cas de réplication résiduelle prolongée sous enfuvirtide. Il n'existe pas de résistance croisée entre l'enfuvirtide et d'autres inhibiteurs d'entrée tels que les inhibiteurs de CCR5.

De petites molécules inhibitrices de l'interaction gp120-CCR5, tels que le maraviroc et le vicriviroc (actuellement évaluées par des études de phase III), sont des antagonistes

allostériques non compétitifs qui se lient au même site que la gp120 sur le co-récepteur CCR5 [13]. L'utilisation du maraviroc a été validée chez des patients prétraités dont le virus présente un tropisme R5. In vitro, la résistance au maraviroc est liée à des changements de la gp120 qui permettent à l'enveloppe virale de s'attacher au complexe CCR5-maraviroc. Plusieurs mutations associées à la résistance au maraviroc et au vicriviroc ont été décrites dans le gène *env*, principalement dans la boucle V3 [14]. Peu d'isolats cliniques résistants au maraviroc ont été étudiés [15]. La résistance semble associée à des mutations de la boucle V3, variables d'un isolat à l'autre, avec une fréquence particulière de substitutions aux positions 13 et 26. Les données sont actuellement insuffisantes pour conclure sur la résistance croisée entre le maraviroc et le vicriviroc. En clinique, les échappements thérapeutiques aux inhibiteurs de CCR5 ont été attribués le plus souvent à l'émergence de virus de tropisme CXCR4, préexistant au traitement mais non détectés par les tests de tropisme [16]. Lors des échappements thérapeutiques sous maraviroc, on observe souvent une sélection des virus R5/X4 ou X4 pour lesquels plusieurs études de cohorte ont montré une progression plus rapide ; l'identification du tropisme viral lors des échappements thérapeutiques est donc justifiée.

Tests de tropisme

Du fait de leur mécanisme d'action très spécifique, les antagonistes de CCR5 ne sont actifs que sur les virus de tropisme R5 et inactifs sur les virus avec un tropisme mixte R5/X4 ou purement X4. Il est donc nécessaire, avant de prescrire ces molécules, d'identifier la nature du co-récepteur en réalisant un test de tropisme. Les études cliniques évaluant l'efficacité du maraviroc ont été menées à l'aide du test phénotypique de tropisme de la société Monogram (Trophile®). Des tests génotypiques pourraient également permettre de prédire le tropisme viral à partir de la séquence de l'enveloppe virale. L'interprétation des tests se fait par des algorithmes déterminés par des techniques de bio-informatique (PSSM, Geno2Pheno2, 11/25). La spécificité et la sensibilité de détermination des virus X4 ou R5/X4 par ces techniques génotypiques sont bonnes quand plusieurs de ces algorithmes sont utilisés simultanément. En effet, une étude récente montre qu'avec cette technique les tests génotypiques présentent une concordance globale de 91 p. 100 avec les tests phénotypiques. De plus, les valeurs prédictives positives et négatives pour identifier les virus R5/X4 ou X4 sont respectivement de 87 et 92 p. 100 [17-19]. À l'instar des algorithmes d'interprétation des tests génotypiques de résistance, les algorithmes de détermination du tropisme seront régulièrement évalués et adaptés par les virologues du groupe Résistance de l'ANRS (AC11). Par ailleurs, la détermination génotypique du tropisme viral sera incluse dès 2008 dans le contrôle de qualité des tests génotypiques de résistance.

Inhibiteurs d'intégrase

Les inhibiteurs de l'intégrase du VIH-1 bloquent l'intégration de l'ADN viral dans l'ADN chromosomique de la cellule et donc la réplication virale. Cette intégration est divisée en plusieurs étapes, chacune pouvant être bloquée indépendamment des autres : 1) formation du complexe enzyme/ADN viral ; 2) préparation des extrémités 3' de l'ADN viral double brin par l'intégrase ; 3) import du complexe de pré-intégration du cytoplasme vers le noyau de la cellule infectée ; 4) intégration de l'ADN viral dans l'ADN génomique (transfert de brin) ; 5) réparation de l'ADN après intégration. Ce sont les inhibiteurs de l'intégrase agissant en bloquant l'intégration de l'ADN viral dans l'ADN cellulaire (étape 4) de la classe des dikéto-acides (DKA) qui sont les plus développés, et seules deux de ces molécules ont été évaluées dans des essais cliniques chez des patients infectés par le VIH-1. Le raltégravir (Isentress®) bénéficie d'une AMM alors que l'élvitgravir est en cours de développement.

La résistance aux inhibiteurs d'intégrase est due à la sélection et à l'émergence, sous traitement, de variants viraux initialement minoritaires, portant des mutations de résistance.

In vivo, deux profils distincts comportant soit la mutation N155H, soit la mutation Q148K/R/H, associées à une ou plusieurs mutations secondaires, ont été mis en évidence en cas d'échappement virologique au raltégravir. Cependant, d'autres profils moins fréquents peuvent également être associés à la résistance [20].

En ce qui concerne l'élvitégravir, différents profils peuvent être sélectionnés, notamment l'E92Q ou N155H [21]. Il existe une résistance croisée très importante entre raltégravir et élvitégravir. La sélection de mutations de résistance au raltégravir est principalement observée quand celui-ci est utilisé dans une combinaison d'antirétroviraux ne comportant aucune autre molécule pleinement active.

La barrière génétique de cette famille est faible et une seule mutation peut induire d'emblée une résistance complète à ces molécules. Il convient donc d'être très vigilant et de n'autoriser aucune réplique résiduelle sous traitement comportant un inhibiteur d'intégrase.

TESTS DE RÉSISTANCE

Tests génotypiques de résistance

Description

Les tests génotypiques permettent d'analyser les mutations présentes dans les gènes de la transcriptase inverse, de la protéase, de l'intégrase, de la boucle V3 ou de la gp41. Après PCR, le séquençage des gènes avec migration électrophorétique sur séquenceurs automatiques est la technique de référence. Des logiciels traduisent les séquences nucléotidiques en acides aminés. La lecture s'effectue en analysant chaque position connue comme associée à des mutations de résistance, par rapport à une séquence de référence ; la population virale à ce codon peut être sauvage, mutée ou mixte.

Deux kits de séquençage sont actuellement disponibles, qui incluent un logiciel d'analyse des profils de mutations : les kits des firmes Bayer (Trugene® HIV-1 Genotyping Kit) et Abbott (Perkin Elmer ABI ViroSeq Genotyping System) ont reçu l'agrément d'utilisation de l'Agence française de sécurité sanitaire et de la Food and Drug Administration aux États-Unis. Ces deux kits donnent des résultats concordants dans 97,8 p. 100 des cas analysés. Un grand nombre de laboratoires utilisent d'autres techniques de séquençage avec différentes méthodes dont celle du groupe Résistance AC11 de l'ANRS décrite sur le site <http://www.hivfrenchresistance.org>. Les résultats de cette dernière méthode sont corrélés à ceux des techniques commercialisées. Les tests génotypiques de séquençage nécessitent de longues manipulations puisqu'un technicien à temps plein en réalise environ vingt par semaine.

Il faut souligner que le séquençage, qui est la technique standard génotypique, ne permet d'analyser que la population virale majoritaire représentant au moins 20 à 30 p. 100 de la population virale totale circulante dans le plasma. Les techniques de détection des populations virales minoritaires sortent actuellement du cadre de la pratique clinique et sont réservées aux protocoles de recherche (*voir plus loin*).

Dans les essais prospectifs qui ont évalué leur intérêt, les tests génotypiques apportent un bénéfice par rapport à la seule utilisation des données cliniques et thérapeutiques pour le choix d'une association antirétrovirale en cas d'échappement virologique. La décision de modification thérapeutique basée sur les tests génotypiques semble avoir un impact plus grand sur la réponse virologique chez les patients dont la durée d'exposition préalable aux antirétroviraux n'est pas trop importante. La valeur prédictive des tests génotypiques est d'autant meilleure que des concentrations plasmatiques efficaces d'IP et une bonne observance au traitement sont présentes chez les patients.

Un contrôle de qualité des tests génotypiques, organisé par le groupe Résistance AC11 de l'ANRS, est réalisé chaque année depuis 2001 et concerne actuellement une cinquantaine de laboratoires, incluant des laboratoires de ville. La fréquence de résultats faussement positifs (mutation de résistance retrouvée alors que la séquence est sauvage) est basse, mais celle de faux négatifs (mutation de résistance non détectée) est plus élevée. Cette sous-estimation des mutations de résistance est rapportée dans d'autres contrôles de qualité en Europe. Le contrôle de qualité a un rôle pédagogique important, comme l'a montré l'augmentation des performances des laboratoires depuis son instauration [22]. Depuis 2007, le contrôle de qualité s'effectue sous l'égide du centre national de référence sur la résistance aux antirétroviraux.

Interprétation des tests génotypiques

Construction des algorithmes

Établir des règles d'interprétation des tests génotypiques ou « algorithmes » est un exercice long, difficile, nécessitant des mises à jour répétées. En l'absence de données cliniques sont d'abord prises en compte les mutations sélectionnées par culture du virus en présence de l'antirétroviral. Puis, l'étude des corrélations entre tests phénotypiques et génotypiques utilisant des isolats cliniques bien caractérisés permet d'explorer les résistances croisées et l'impact phénotypique des mutations. Ensuite, les algorithmes intègrent les mutations sélectionnées chez les patients traités par la molécule étudiée. Mais les algorithmes doivent être « cliniquement validés » pour être pertinents. De tels algorithmes reposent sur des études de corrélation entre le profil de mutations avant la mise sous traitement et la réponse virologique vis-à-vis de l'antirétroviral analysé [23].

Les algorithmes du groupe Résistance de l'ANRS AC11 évoluent en fonction des données disponibles réactualisées tous les 6 à 12 mois et sont présents sur les sites internet (<http://www.hivfrenchresistance.org> et <http://hivdb.stanford.edu>). Un groupe international s'est mis en place pour construire des algorithmes avec une méthodologie standardisée, à partir de plusieurs bases de données regroupées (<http://hivforum.org/projects/standardization.html>).

Il faut noter que les listes de mutations associées à la résistance aux antirétroviraux et publiées par le panel international IAS-USA ne constituent pas des algorithmes et ne sont pas utilisables pour les études épidémiologiques [24].

Rendu des résultats

Les résultats des tests génotypiques sont habituellement présentés par des logiciels auxquels des règles d'interprétation ont été transmises. Pour chaque antirétroviral, le résultat est exprimé avec la mention « résistance » ou « résistance possible » ou « sans évidence de résistance ». Le GSS (*genotypic sensitivity score*) représente la somme des médicaments actifs selon l'algorithme utilisé et présents dans un régime thérapeutique. La prédictivité de ce score pour la réponse thérapeutique a été montrée dans plusieurs essais.

Des études ont montré des variations dans l'interprétation de l'activité d'un antirétroviral entre les différents algorithmes développés. Cette variation est plus importante pour la stavudine, la didanosine, l'abacavir et l'amprénavir [25, 26]. Il faut souligner que la comparaison entre les algorithmes est encore compliquée par les différences dans l'expression des résultats. Ainsi l'interprétation en « résistance possible » peut-elle avoir des significations variées selon les molécules.

Il est indispensable que le premier rendu du résultat du génotype de résistance s'accompagne de l'identification du sous-type viral par l'analyse phylogénétique de la séquence génétique de la transcriptase inverse.

Il est important de considérer la ré-interprétation des résultats de tests génotypiques antérieurs avec les algorithmes les plus récents.

Tests phénotypiques de résistance

Trois firmes proposent des tests phénotypiques avec une technique utilisant des virus recombinants : le test Antivirogram® de Virco, PhenoSense® de Monogram et Phenoscript® d'Eurofins Scientific.

Les résultats des tests phénotypiques sont exprimés par le rapport entre la CI_{50} ou CI_{90} (concentration inhibitrice 50 ou 90 p. 100) de la souche du patient et celle d'un isolat sensible de référence. La détermination des valeurs seuils de ce rapport, correspondant à une réelle diminution de sensibilité phénotypique, pose des problèmes difficiles. Ces valeurs seuils ont d'abord été définies par rapport à la variabilité de la technique qui diffère selon les molécules. Les firmes ont ensuite utilisé des valeurs seuils « biologiques », dérivées de la distribution des CI_{50} ou CI_{90} d'isolats provenant de patients naïfs de traitement. Mais le problème clé, commun aux tests phénotypiques et génotypiques, est de pouvoir prédire la réponse virologique d'un patient à une molécule donnée. Ainsi, des valeurs seuils définies « cliniquement » sont plus pertinentes. Elles sont établies à partir de l'analyse des résultats d'essais cliniques permettant de définir la valeur au-delà de laquelle la réponse virologique du patient est significativement réduite. Les valeurs seuils cliniques sont définies pour la plupart des molécules, en nombre variable selon les firmes.

Au total, les tests phénotypiques n'ont pas montré de bénéfice clinique pour la prise en charge des patients, mais restent aujourd'hui un outil indispensable (AI) à l'évaluation de nouvelles molécules.

Phénotype virtuel

Le phénotype « virtuel » est une interprétation du génotype : phénotype « estimé » à partir des données de génotype d'isolat d'un patient, apparié à des génotypes semblables pour lesquels les phénotypes sont connus et enregistrés dans une base de données. Les résultats du phénotype virtuel sont rendus comme une estimation calculée d'un phénotype théorique. Cette interprétation, proposée par la firme Virco, pose les mêmes problèmes d'interprétation que le phénotype réel, en particulier pour les INTI, et n'est que progressivement applicable aux nouvelles molécules. De plus, sa fiabilité peut être mise en doute quand le profil génotypique est rare, avec pour conséquence un faible nombre de phénotypes correspondant analysables dans la base de données. Les valeurs seuils cliniques ont été déterminées pour la plupart des molécules. Actuellement, il n'est pas recommandé dans la pratique clinique en France.

RÉSISTANCE ET VIH-1 DE SOUS-TYPES « NON-B »

Du point de vue de la résistance aux antirétroviraux, plusieurs questions se posent : quel est l'impact du polymorphisme sur la résistance virale ? Les VIH-1 de sous-type non-B ont-ils une voie d'évolution vers la résistance différente de celle des virus de sous-type B ?

Sur le gène de la protéase, de nombreuses mutations sélectionnées par les antirétroviraux sur des virus de sous-type B sont polymorphiques, c'est-à-dire déjà présentes à l'état naturel sur les virus des patients naïfs de traitement et infectés par des virus de sous-type non-B. Ainsi peut-on observer des substitutions au niveau des codons impliqués dans la résistance aux antirétroviraux des sous-types B, considérées comme des mutations majeures ou primaires. Par exemple, l'acide aminé au codon 82 des virus sauvages du sous-type G est une isoleucine (I) et non pas une valine (V) comme pour les virus sauvages de sous-type B ; cette isoleucine entraînerait une réduction de sensibilité au saquinavir, à l'indinavir et au ritonavir. Par ailleurs, il existe un polymorphisme important des virus non-B au niveau des

sites de mutations secondaires ou mineures. L'impact de leur variation sur la sensibilité naturelle aux IP est encore assez peu connu, mais ces mutations sont de plus en plus prises en compte dans les algorithmes d'interprétation de la résistance. Ainsi la mutation K20M/R est-elle prise en compte dans l'algorithme de l'indinavir, du lopinavir, du fosamprénavir et du tipranavir (<http://www.hivfrenchresistance.org>). La mutation M36I, retrouvée dans plus de 80 p. 100 des virus CRF02_AG, est prise en compte dans l'algorithme de l'indinavir, du nelfinavir et du tipranavir. Dans l'algorithme utilisé pour le tipranavir, certaines mutations sont polymorphiques chez les virus non-B, laissant suggérer une moindre réponse de ces virus vis-à-vis de cette molécule [27].

La diversité génétique des VIH-1 peut aussi avoir des conséquences sur les voies génétiques utilisées par le virus pour acquérir une résistance aux antirétroviraux. Une mutation V106M est ainsi sélectionnée de manière préférentielle lors de l'exposition des virus de sous-type C aux INNTI, et cette mutation entraîne une résistance de haut niveau à cette classe d'antirétroviraux. Récemment, Brenner et al. ont montré l'émergence rapide d'une résistance phénotypique au ténofovir des virus de sous-type C [28]. En présence de ténofovir, le polymorphisme des codons 64, 65 et 66 de la transcriptase inverse des virus de sous-type C conduit à une sélection rapide de virus résistants porteurs de mutations K65R.

Lors des échecs de première ligne au nelfinavir, chez des patients infectés par des virus de sous-type B, la mutation D30N est la plus fréquente et n'entraîne pas de résistance croisée. Par contre, les virus de sous-types non-B (C, F, G et CRF01AE) sélectionnés lors de l'échec au nelfinavir sont porteurs d'autres mutations comme la mutation L90M entraînant une résistance croisée à d'autres IP [29, 30]. On a ici un exemple frappant de l'impact du sous-type viral sur l'efficacité et donc le choix de la molécule utilisée lors d'une première ligne de traitement.

En ce qui concerne les inhibiteurs de fusion, la susceptibilité à l'enfurvitide ne semble pas affectée, bien que la variabilité sur le gène de la gp41 soit importante entre les différents sous-types [31]. La sensibilité aux inhibiteurs d'intégrase semble équivalente quel que soit le sous-type car le site actif de l'enzyme est particulièrement bien conservé. Peu de données sont encore disponibles sur la sensibilité des isolats non-B aux antagonistes de CCR5.

RÉSISTANCE ET POPULATIONS VIRALES MINORITAIRES

Les tests de résistance actuellement utilisés en pratique clinique correspondent pour l'essentiel à des techniques de séquençage nucléotidique après amplification d'une partie du génome viral par RT-PCR à partir de l'ARN viral plasmatique. Ces méthodes de séquençage ne permettent pas la détection de sous-populations minoritaires au-dessous d'un seuil correspondant à 20 p. 100 de la population globale. Différentes méthodes ont été décrites pour la détection des variants résistants minoritaires : PCR spécifique d'allèle, séquençage à une copie (*single genome sequencing*), séquençage ultrasensible (*ultradeep sequencing*) ; ces méthodes permettent d'atteindre une sensibilité de 0,1 à 1 p. 100 pour la détection des variants minoritaires. Elles restent onéreuses. La PCR spécifique d'allèle est la moins coûteuse, mais elle nécessite une analyse séparée des différentes mutations, ce qui limite son intérêt en routine. Le séquençage ultrasensible paraît le plus prometteur, car il permet d'explorer des séquences génomiques ininterrompues ; il nécessite cependant une phase de mise au point et un appareillage très coûteux, qui rendent pour l'instant son accessibilité difficile.

La détection des variants minoritaires a été étudiée dans différentes situations cliniques [32, 33]. Différentes équipes ont retrouvé des variants minoritaires avec des prévalences proches de 30 p. 100 dans les populations étudiées, proches ou non de la séroconversion [34]. Il n'est pas clairement établi si ces variants sont transmis au moment de la primo-infection ou s'il s'agit de variations polymorphiques générées de novo comme le suggèrent

Kearney et al. [35]. La signification clinique de la détection des variants minoritaires avant traitement a été étudiée par plusieurs équipes avec des résultats contradictoires. Johnson et al. [36] ont mis en évidence une association entre la détection des variants minoritaires et la réponse virologique à la combinaison abacavir + lamivudine + efavirenz. En revanche, les données de la cohorte Aquitaine ne montrent pas d'association entre les variants minoritaires et la réponse virologique aux traitements de première ligne, alors même qu'une association entre la transmission de virus résistants majoritaires et une moins bonne réponse virologique est retrouvée dans cette étude. Des résultats similaires ont été retrouvés dans la cohorte des primo-infections de Zurich [37]. La signification clinique des variants minoritaires doit donc être étudiée, en utilisant des méthodes permettant la recherche de l'ensemble des mutations, comme le séquençage ultrasensible. En particulier, la question du seuil de sensibilité des techniques et de la définition de seuils pertinents vis-à-vis de la réponse virologique ultérieure devra être abordée.

ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIRÉTROVIRAUX

En France, environ 50 p. 100 des patients diagnostiqués au cours de la primo-infection sont inclus chaque année dans l'étude de prévalence de la résistance.

Un des problèmes des études épidémiologiques sur la transmission de virus résistants est celui de leur représentativité. Ainsi en France, sur environ 5 000 nouvelles infections par le VIH par an, seules 300 environ sont diagnostiquées à la primo-infection. Il est peu probable que les patients diagnostiqués à la primo-infection soient représentatifs, sur le plan de la résistance, de tous les patients infectés à la même période. En France [38], les patients diagnostiqués au moment de la primo-infection sont plus jeunes, plus souvent des hommes homo- ou bisexuels, moins souvent originaires d'Afrique subsaharienne ou des départements français d'Amérique que les patients diagnostiqués à la phase chronique.

Ces différences ne sont sans doute pas dues à une évolution récente de l'épidémie, mais à des retards au diagnostic dans certains groupes et des recours au dépistage plus fréquents dans d'autres.

Les différences entre les études peuvent aussi s'expliquer par des pratiques thérapeutiques différentes dans les différents pays et aussi, bien sûr, par des différences dans les définitions de la résistance. La liste des mutations récemment publiée par Shafer et al. [39] a été développée spécifiquement pour l'étude de la transmission de la résistance, quel que soit le sous-type viral, et son utilisation doit être recommandée dans les études de transmission de la résistance.

Au cours de la primo-infection

Pour répondre à la question d'une éventuelle augmentation de transmission de virus résistants, une surveillance annuelle a été instaurée en France sous l'égide de l'ANRS. En 2005-2006, 385 patients ont pu être inclus, ce qui représente environ la moitié des primo-infections diagnostiquées en France et 5 p. 100 de l'ensemble des primo-infections. La fréquence de virus résistants à au moins un antirétroviral était de 10 p. 100 selon l'algorithme du groupe résistance de l'ANRS AC11 [40]. La résistance à au moins un antirétroviral d'une classe était de 8 p. 100. Les virus résistant aux INTI sont les plus fréquents (5,4 p. 100) avec surtout des virus résistant à la zidovudine ou à la stavudine (T215Y/F ou des mutants revertants) ; 4,4 p. 100 des virus étaient résistants aux INNTI (mutation K103N majoritaire) et 2 p. 100 l'étaient aux IP. La fréquence globale de 10 p. 100 est stable au cours du temps depuis 1996 [40, 41]. La fréquence (1,8 p. 100 en 2005-2006) de transmission de virus

résistants à au moins un antirétroviral de deux ou trois classes est également stable. Cette stabilité s'explique probablement par l'augmentation progressive au cours du temps du nombre de patients traités par HAART [40]. Le nombre de patients en échec virologique, potentiellement transmetteurs de virus résistants, diminue au cours du temps. En revanche, en 2005-2006, 20 p. 100 des patients sont porteurs de virus phylogénétiquement proches, ce qui peut laisser suggérer la transmission de virus au cours ou décours des primo-infections.

Aucune différence de fréquence de virus résistants n'a été retrouvée en fonction des groupes d'exposition. En revanche, nous notons depuis quelques années une augmentation significative de la transmission de virus de sous-types non-B résistants : 21 p. 100 en 2005-2006, 20 p. 100 en 2003-2004, 11 p. 100 en 2001-2002 et 0 p. 100 en 1999-2000 ($p = 0,05$). De ce fait, en 2005-2006, la fréquence de virus résistants est comparable chez les patients infectés par des virus de sous-type B (11 p. 100) et les patients infectés par des virus de sous-types non-B (8 p. 100).

Chez les patients chroniquement infectés non traités

Chez les patients ayant une infection chronique et naïfs de tout traitement antirétroviral, la prévalence globale de virus portant au moins une mutation de résistance est déterminée périodiquement dans le cadre de l'étude Odyssée initiée en 1998 [42, 43]. En 2006-2007, la prévalence globale de virus portant au moins une mutation de résistance aux antirétroviraux dans la protéase ou la transcriptase inverse était de 10,6 p. 100 (IC 95 p. 100 : 6,7-16,3). Ce taux de prévalence n'était pas statistiquement différent en fonction de la durée de la séropositivité. La prévalence de virus ayant au moins une mutation de résistance aux IP, INTI et INNTI était respectivement de 4,7, 5,8 et 2,8 p. 100. La prévalence de virus ayant au moins une mutation de résistance à une, deux et trois classes d'antirétroviraux est respectivement de 7,9, 2,5 et 0,1 p. 100 (IP + INTI : 2,2 p. 100). Les caractéristiques sociodémographiques des patients telles que le sexe, l'âge, le groupe et le pays de transmission de l'infection par le VIH ainsi que le stade clinique, le taux de lymphocytes CD4 et la charge virale VIH-1 plasmatique n'étaient pas associées à la présence de virus résistants.

La proportion de patients infectés par des virus de sous-types non-B a augmenté entre 2001 et 2006-2007, essentiellement en raison de l'augmentation de virus non-B autres que le CRF_02AG (33 p. 100 en 2001 versus 41,4 p. 100 en 2006-2007). Il n'a pas été mis en évidence de différence de prévalence de la résistance en fonction du sous-type viral.

La prévalence globale de la résistance a augmenté significativement entre 2001 et 2006-2007 (3,9 p. 100 en 2001 versus 10,6 p. 100 en 2006-2007), de même que la prévalence de la résistance aux IP (0,8 p. 100 en 2001 versus 4,7 p. 100 en 2006-2007) et aux INNTI (0,3 p. 100 en 2001 versus 2,8 p. 100 en 2006-2007). En revanche, l'augmentation observée avec les INTI n'est pas significative (3,3 p. 100 en 2001 versus 5,8 p. 100 en 2006-2007). La proportion de virus avec au moins une mutation de résistance à une et deux classes d'antirétroviraux a également augmenté. La prévalence de la résistance chez les patients naïfs justifie la réalisation de tests génotypiques de résistance avant l'initiation d'un traitement antirétroviral.

Chez les patients traités

En France en 2004, la prévalence de la résistance chez les patients traités par antirétroviraux et avec une charge virale détectable [42] était de 88 p. 100. Le nombre de nouveaux cas de résistance a diminué depuis 1996 du fait de l'efficacité accrue des traitements de première ligne avec, en corollaire, une augmentation du pourcentage de patients traités avec une charge virale inférieure à 50 copies/ml [43]. De même, dans la cohorte Suisse, la probabilité de résistance aux antirétroviraux sous traitement tend à se stabiliser, voire à diminuer [44].

INDICATIONS DES TESTS GÉNOTYPIQUES DE RÉSISTANCE

Les indications sont présentées dans le tableau 13-I. Les tests génotypiques doivent être effectués en cas d'échec virologique, alors que le patient est sous traitement antirétroviral. Au-dessous de 500 copies/ml, l'amplification génique est possible. L'intérêt de modifier rapidement la thérapie antirétrovirale après avoir constaté l'échec virologique est documenté par plusieurs publications qui montrent une accumulation de mutations de résistance quand le patient conserve la même thérapeutique malgré l'échec, même à des niveaux de charge virale relativement bas.

Un « blip » est défini par une élévation transitoire de l'ARN VIH plasmatique, en général de moins de 100 copies/ml, observée sur un seul prélèvement, et ne justifie pas la prescription d'un test de résistance.

L'interprétation des résultats d'un test génotypique de résistance et les choix thérapeutiques ultérieurs nécessitent souvent une concertation entre le clinicien, le virologue et le pharmacologue.

Tableau 13-I Indications des tests de résistance

Situation clinique	Recommandation (niveau de preuve)
Primo-infection et infection récente (< 6 mois)	Recommandé (All)
Avant l'initiation du traitement : – à la découverte de la séropositivité – sinon sur le prélèvement disponible le plus ancien – ou avant de débiter le traitement	Recommandé (All)
Échecs thérapeutiques	Recommandé (AI)
Prophylaxie post-exposition	À réaliser au cas par cas
Enfants	Mêmes indications que chez l'adulte (All)
Grossesse	Recommandé (All)

ÉTUDES EN COURS

Résistance et exposition aux antirétroviraux : les quotients inhibiteurs

L'un des objectifs actuels est d'intégrer les résultats des tests de résistance à ceux des dosages des concentrations plasmatiques en utilisant le quotient inhibiteur (QI), concept de relation pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK-PD), qui combine l'exposition pharmacocinétique à un antirétroviral et la sensibilité d'une souche à un antirétroviral pour un patient donné. Les études sur le QI n'ont d'intérêt aujourd'hui que pour la classe des IP parce qu'on peut moduler leur concentration plasmatique. Le QI a d'abord été défini par le ratio entre la concentration résiduelle de l'antirétroviral (IP) mesurée chez le patient et la CI_{50} ou la CI_{90} mesurée par un test phénotypique réel ou évaluée par un test virtuel.

Une approche similaire est maintenant utilisée pour le génotype en remplaçant la CI_{50} ou la CI_{90} par le nombre de mutations associées à la résistance à un IP, ce qui définit le quotient inhibiteur génotypique (QIG). Il est souvent plus prédictif de la réponse virologique que ne le sont le nombre de mutations ou les C_{min} considérées séparément.

L'utilisation en routine du QIG nécessiterait une standardisation de son expression, la détermination de valeurs cibles dans des populations définies de patients prétraités mais

observants, l'étude de la pondération éventuelle de certaines mutations, une validation prospective au sein d'études cliniques adaptées, ainsi que la détermination de la valeur maximale tolérable de C_{\min} en termes de toxicité si l'on considère son intérêt dans le cadre d'intensification des traitements. Ainsi, l'expression du QIG du lopinavir peut considérablement varier selon l'expression du dénominateur [45, 46].

Résistance dans l'ADN VIH cellulaire

La diffusion des différentes molécules antivirales est variable selon les compartiments de l'organisme, ce qui peut induire la sélection de virus résistants différents de ceux détectés dans le plasma sanguin, notamment dans le LCR et dans les compartiments génitaux [47-49]. Plusieurs études ont également montré que les virus archivés dans les lymphocytes pouvaient être différents de ceux présents dans le plasma [50, 51]. L'analyse des populations virales dans les cellules mononucléées du sang circulant chez les patients ayant une charge virale plasmatique au-dessous de 50 copies/ml a montré une compartimentation des variants viraux dans les lymphocytes T CD4 naïfs, les lymphocytes T CD4 mémoires et les monocytes [52]. La présence de virus résistants dans les réservoirs cellulaires n'implique pas systématiquement leur ré-émergence sous la pression sélective des molécules antivirales [53]. Il n'a pas été démontré que l'analyse des virus résistants dans les cellules mononucléées circulantes apportait un bénéfice pour le choix des traitements de relais. La prescription de tests génotypiques de résistance sur l'ADN lymphocytaire est réservée à des situations particulières.

Résistance et populations virales minoritaires

Ce point est développé plus haut.

Points forts

- On observe globalement en France une augmentation de la prévalence des virus résistants chez les patients chroniquement infectés et non traités, une diminution de cette prévalence chez les patients actuellement traités et une stabilité au moment de la primo-infection.
- La prévention de la sélection de mutants résistants nécessite de maintenir une charge virale sous traitement au-dessous du seuil de détection de 50 copies/ml.
- Les tests génotypiques de résistance sont une aide importante à la décision du choix du traitement de relais. Ce choix peut nécessiter une concertation multidisciplinaire associant cliniciens, virologues et pharmacologues.
- L'algorithme d'interprétation des tests génotypiques de résistance évolue régulièrement. Il est nécessaire de consulter le site : <http://www.hivfrenchresistance.org> pour connaître les dernières mises à jour.
- La barrière génétique des inhibiteurs d'intégrase est faible, avec des résistances croisées entre les deux médicaments de la classe.
- L'expertise du virologue est majeure pour l'interprétation des algorithmes de résistance, en particulier dans le cas de résistances « possibles », dans les multi-échecs ou lorsque les données sont préliminaires.

Le groupe d'experts recommande :

- de réaliser un test génotypique de résistance lors du diagnostic de l'infection par le VIH (Alla), ou sur le dernier prélèvement disponible avant de débiter le traitement (Alla) ;

- de renouveler ce test avant l'initiation du traitement en cas de risque de surinfection (BIII) ;
- de réaliser les tests de résistance en cas d'échec virologique alors que le patient est sous traitement antirétroviral (Aa) ;
- de rendre le premier résultat du génotype de résistance accompagné de l'identification du sous-type de VIH-1 (AIIa) ;
- de réinterpréter les anciens résultats des tests génotypiques avec l'algorithme le plus récent (BIII) ;
- de réaliser un test de tropisme avant de prescrire un inhibiteur de co-récepteur CCR5 (Aa) ;
- de conduire des études de recherche clinique sur la prévalence et la signification des variants minoritaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. HIRSH MS, BRUN-VÉZINET F, CLOTET B et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1 : 2003 recommendations of an international AIDS Society-USA panel. *Clin Infect Dis*, 2003, 37 : 113-128.
2. HIRSH MS, GÜNTARD H, SCHAPIRO J et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1 : 2008 recommendations of an international AIDS Society-USA panel. *Clin Infect Dis*, 2008, 47 : 266-285.
3. DE MENDOZA C JIMÉNEZ-NACHER I, GARRIDO C et al. Changing patterns in HIV reverse transcriptase resistance mutations after availability of ténofovir. *Clin Infect Dis*, 2008, 46 : 1782-1785.
4. NIKOLENKO GN, DELVIKS-FRANKENBERRY KA, PALMER S et al. Mutations in the connection domain of HIV-1 reverse transcriptase increase 3'-azido-3'-deoxythymidine resistance. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104 : 317-322.
5. DELVIKS-FRANKENBERRY KA, NIKOLENKO GN, BARR R et al. Mutations in human immunodeficiency virus type 1 RNase H primer grip enhance 3'-azido-3'-deoxythymidine resistance. *J Virol*, 2007, 81 : 6837-6845.
6. MADRUGA JV, CAHN P, GRINSZTEJN B et al. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1 : 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2007, 370 : 29-38.
7. VINGERHOETS J, BUELENS A, PEETERS M et al. Impact of baseline NNRTI mutations on the virological response to etravirine in the phase III clinical trials DUET-1 and DUET-2. *Antivir Ther*, 2007, 12 : S34.
8. DELFRAISSY JF, FLANDRE P, DELAUGERRE C et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. *AIDS*, 2008, 22 : 385-393.
9. BAXTER JD, SCHAPIRO JM, BOUCHER CA et al. Genotypic changes in human immunodeficiency virus type 1 protease associated with reduced susceptibility and virologic response to the protease inhibitor tipranavir. *J Virol*, 2006, 80 : 10794-10801.
10. DE MEYER S, VANGENEUGDEN T, LEFEBVRE E et al. Phenotypic and genotypic determinants of resistance to TMC114 : pooled analysis of POWER 1, 2, and 3. *Antivir Ther*, 2006, 11 : S83.
11. MITSUYA Y, LIU TF, RHEE SY et al. Prevalence of darunavir resistance-associated mutations : patterns of occurrence and association with past treatment. *J Infect Dis*, 2007, 196 : 1177-1179.
12. NIJHUIS M, VAN MAARSEVEEN NM, LASTERE S et al. A novel substrate-based HIV-1 protease inhibitor drug resistance mechanism. *PLoS Med*, 2007, 4 : e36.
13. DORR P, WESTBY M, DOBBS S et al. Maraviroc (UK-427,857), a potent, orally bioavailable, and selective small-molecule inhibitor of chemokine receptor CCR5 with broad-spectrum anti-human immunodeficiency virus type 1 activity. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49 : 4721-4732.
14. KUHMANN SE, PUGACH P, KUNSTMAN KJ et al. Genetic and phenotypic analyses of human immunodeficiency virus type 1 escape from a small-molecule CCR5 inhibitor. *J Virol*, 2004, 78 : 2790-2807.

15. WESTBY M, SMITH-BURCHNELL C, MORI J et al. Reduced maximal inhibition in phenotypic susceptibility assays indicates that viral strains resistant to the CCR5 antagonist maraviroc utilize inhibitor-bound receptor for entry. *J Virol*, 2007, *81* : 2359-2371.
16. MORI J, MOSLEY M, LEWIS M et al. Characterization of maraviroc resistance in patients failing treatment with CCR5-tropic virus in MOTIVATE 1 and MOTIVATE 2. *Antivir Ther*, 2007, *12* : S12.
17. DELOBEL P, NUGEYRE MT, CAZABAT M et al. Population-based sequencing of the V3 region of env for predicting the coreceptor usage of human immunodeficiency virus type 1 quasi species. *J Clin Microbiol*, 2007, *45* : 1572-1580.
18. SING T, LOW AJ, BEERENWINKEL N et al. Predicting HIV coreceptor usage on the basis of genetic and clinical covariates. *Antivir Ther*, 2007, *12* : 1097-1106.
19. SKRABAL K, LOW AJ, DONG W et al. Determining human immunodeficiency virus coreceptor use in a clinical setting : degree of correlation between two phenotypic assays and a bioinformatic model. *J Clin Microbiol*, 2007, *45* : 279-284.
20. HAZUDA DF, MILLER MD, NGUYEN BY et al. Resistance to the HIV-integrase inhibitor raltegravir : analysis of protocol 005, a phase II study in patients with triple-class resistant HIV-1 infection. *Antivir Ther*, 2007, *12* : S10.
21. SHIMURA K, KODAMA E, SAKAGAMI Y et al. Broad antiretroviral activity and resistance profile of the novel human immunodeficiency virus integrase inhibitor elvitegravir (JTK-303/GS-9137). *J Virol*, 2008, *82* : 764-774.
22. DESCAMPS D, DELAUGERRE C, MASQUELIER B et al. Repeated HIV-1 resistance genotyping external quality assessments improve virology laboratory performance. *J Med Virol*, 2006, *78* : 153-160.
23. BRUN-VÉZINET F, COSTAGLIOLA D, KHALED MA et al. Clinically validated genotype analysis : guiding principles and statistical concerns. *Antivir Ther*, 2004, *9* : 465-478.
24. JOHNSON VA, BRUN-VÉZINET F, CLOTET B et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1 : spring 2008. *Top HIV Med*, 2008, *16* : 62-68.
25. RAVELA J, BETTS BJ, BRUN-VÉZINET F et al. HIV-1 protease and reverse transcriptase mutation patterns responsible for discordances between genotypic drug resistance interpretation algorithms. *J AIDS*, 2003, *33* : 8-14.
26. SNOECK J, KANTOR R, SHAFER RW et al. Discordances between interpretation algorithms for genotypic resistance to protease and reverse transcriptase inhibitors of human immunodeficiency virus are subtype dependent. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, *50* : 694-701.
27. MARCELIN AG, MASQUELIER B, DESCAMPS D et al. Mutations associated with response to boosted tipranavir in HIV-1-infected PI-experienced patients [abstract 612]. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2007, Boston (MA).
28. BRENNER BG, OLIVEIRA M, DOUALLA-BELL F et al. HIV-1 subtype C viruses rapidly develop K65R resistance to ténofovir in cell culture. *AIDS*, 2006, *20* : F9-F13.
29. DOUALLA-BELL F, AVALOS A, GAOLATHE T et al. Impact of human immunodeficiency virus type 1 subtype C on drug resistance mutations in patients from Botswana failing a nelfinavir containing regimen. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, *50* : 2210-2213.
30. ABECASIS AB, DEFORCHE K, SNOECK J et al. Protease mutation M89I/V is linked to therapy failure in patients infected with the HIV-1 non-B subtypes C, F or G. *AIDS*, 2005, *19* : 1799-1806.
31. AGHOKENG AF, EWANE L, AWAZI B et al. Enfuvirtide binding domain is highly conserved in non-B HIV type 1 strains from Cameroon, West Central Africa. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2005, *21* : 430-433.
32. METZNER KJ, ALLERS K, RAUCH P, HARRER T. Rapid selection of drug-resistant HIV-1 during the first months of suppressive ART in treatment-naïve patients. *AIDS*, 2007, *21* : 703-711.
33. PALMER S, BOLTZ V, MALDARELLI F et al. Selection and persistence of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant HIV-1 in patients starting and stopping non-nucleoside therapy. *AIDS*, 2006, *20* : 701-710.
34. METZNER KJ, RAUCH P, WALTER H et al. Detection of minor populations of drug-resistant HIV-1 in acute seroconverters. *AIDS*, 2005, *19* : 1819-1825.
35. KEARNEY M, PALMER S, MALDARELLI F et al. Frequent polymorphism at drug resistance sites in HIV-1 protease and reverse transcriptase. *AIDS*, 2008, *22* : 497-501.
36. JOHNSON J, LI JF, WEI X et al. Low-frequency mutations substantially increase the prevalence of transmitted drug resistance and greatly strengthen the relationship between resistance mutations and virological failure. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections [abstract 639]. Los Angeles (CA), 2007.
37. METZNER KJ, RAUCH P, VON WYL V et al. Prevalence of minority quasispecies of drug-resistant HIV-1 in patients with primary HIV-1 infection in Zurich in the years 2002-2006. *Antivir Ther*, 2007, *12* : S47.

38. LIÈVRE L, DEVEAU C, GERBE J et al. Yearly number of patients diagnosed with primary HIV-1 infection in France estimated by a capture-recapture approach. *AIDS*, 2006, *20* : 2392-2395.
39. SHAFER RW, RHEE SY, PILLAY D et al. HIV-1 protease and reverse transcriptase mutations for drug resistance surveillance. *AIDS*, 2007, *21* : 215-223.
40. CHAIX ML, FICHOU J, DEVEAU C et al. Stable frequency of HIV-1 transmitted drug resistance over a decade (1996-2006) in France is likely explained by the increase of chronically treated patients in virological success. *Antivir Ther*, 2007, *12* : S49.
41. CHAIX ML, DESCAMPS D, HARZIC M et al. Stable prevalence of genotypic drug resistance mutations but increase in non-B virus among patients with primary HIV-1 infection in France. *AIDS*, 2003, *17* : 2635-2643.
42. LIMA V, HUDSON E, WYNHOVEN B et al. Drastically declining incidence of HIV resistance : the end of the beginning ? [abstract 895]. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2008, Boston (MA).
43. DESCAMPS D, CALVEZ V, IZOPET J et al. Prevalence of resistance mutations in antiretroviral-naive chronically HIV-infected patients in 1998 : a French nationwide study. *AIDS*, 2001, *15* : 1777-1782.
44. DESCAMPS D, CHAIX ML, ANDRÉ P et al. French national sentinel survey of antiretroviral drug resistance in patients with HIV-1 primary infection and in antiretroviral-naive chronically infected patients in 2001-2002. *J AIDS*, 2005, *38* : 545-552.
45. VON WYL V, YERLY S, BONI J et al. The proportion of individuals without further treatment options has stabilized at a low levels in the Swiss HIV Cohort Study [abstract 896]. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2008, Boston (MA).
46. COSTAGLIOLA D, DESCAMPS D, ASSOUMOU L et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance in treated patients : a French nationwide study. *J AIDS*, 2007, *46* : 12-18.
47. GIANOTTI N, GALLI L, DANISE A et al. Ability of different lopinavir genotypic inhibitory quotients to predict 48-week virological response in highly treatment-experienced HIV-infected patients receiving lopinavir/ritonavir. *J Med Virol*, 2006, *78* : 1537-1541.
48. TORTI C, UCCELLI MC, QUIROS-ROLDAN E et al. Prediction of early and confirmed virological response by genotypic inhibitory quotients for lopinavir in patients naive for lopinavir with limited exposure to previous protease inhibitors. *J Clin Virol*, 2006, *35* : 414-419.
49. KEMAL KS, FOLEY B, BURGER H et al. HIV-1 in genital tract and plasma of women : compartmentalization of viral sequences, coreceptor usage, and glycosylation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, *100* : 12972-12977.
50. OHAGEN A, DEVITT A, KUNSTMAN KJ et al. Genetic and functional analysis of full-length human immunodeficiency virus type 1 env genes derived from brain and blood of patients with AIDS. *J Virol*, 2003, *77* : 12336-12345.
51. DELWART EL, MULLINS JI, GUPTA P et al. Human immunodeficiency virus type 1 populations in blood and semen. *J Virol*, 1998, *72* : 617-623.
52. FULCHER JA, HWANGBO Y, ZIONI R et al. Compartmentalization of human immunodeficiency virus type 1 between blood monocytes and CD4+ T cells during infection. *J Virol*, 2004, *78* : 7883-7893.
53. GHOSH J, PELLEGRIN I, GOJJARD C et al. HIV-1 resistant strains acquired at the time of primary infection massively fuel the cellular reservoir and persist for lengthy periods of time. *AIDS*, 2006, *20* : 159-170.
54. DELOBEL P, SANDRES-SAUNÉ K, CAZABAT M et al. Persistence of distinct HIV-1 populations in blood monocytes and naive and memory CD4 T cells during prolonged suppressive HAART. *AIDS*, 2005, *19* : 1739-1750.
55. SILICIANO JD, SILICIANO RF. A long-term latent reservoir for HIV-1 : discovery and clinical implications. *J Antimicrob Chemother*, 2004, *54* : 6-9.

Co-infections par le VIH et les virus des hépatites

Les co-infections VIH-VHC (virus de l'hépatite C) et VIH-VHB/VHD (virus de l'hépatite B ou delta) sont devenues les premiers facteurs de co-morbidité et de mortalité en dehors du VIH, en grande partie en raison de l'augmentation de la durée de vie des personnes traitées pour le VIH.

La principale difficulté est d'intégrer, au sein d'une stratégie thérapeutique globale, et en tenant compte des co-morbidités, les traitements anti-VIH, d'une part, et anti-VHC ou anti-VHB, d'autre part.

Une prise en charge pluridisciplinaire (médecin spécialiste du VIH, hépatologue, alcoologue, addictologue psychiatre, réseaux de soins ville-hôpital, associations de patients et d'usagers...) est indispensable pour pouvoir prendre en compte de manière optimale ces co-infections, en conservant la qualité de vie des personnes concernées. L'évaluation de la maladie hépatique par les hépatologues doit être la plus précoce possible.

Si une guérison peut être envisagée dans l'infection par le VHC, l'objectif thérapeutique pour le VHB est d'obtenir une suspension de la réplication virale du virus B. Cependant, la régression de la fibrose et la prévention des complications de la cirrhose (dont la survenue d'un carcinome hépatocellulaire) constituent aussi des objectifs du traitement pouvant, en eux mêmes, justifier d'une initiation ou de la poursuite d'un traitement dirigé contre le virus hépatotrope [1].

CO-INFECTION VIH-VHC

Épidémiologie

La séroprévalence de l'infection par le VHC chez les patients infectés par le VIH a été estimée en France à 24,3 p. 100 en 2004 [2]. Cette prévalence varie beaucoup en fonction des études réalisées et surtout des modes de transmission des infections virales, allant de moins de 10 p. 100 chez les homo- ou bisexuels jusqu'à 90 p. 100 chez les usagers de drogues injectables. Bien que l'infection par le VHC ne soit transmise sexuellement que dans moins de 1 p. 100 des cas parmi les couples « stables », de plus en plus de cas de transmission sexuelle sont rapportés parmi les homosexuels masculins, en général porteurs du VIH ou lors de transmission simultanée VIH-VHC à l'occasion de pratiques sexuelles traumatiques non protégées. Cela doit conduire à renforcer les messages de prévention.

Les lésions hépatiques induites par l'infection chronique due au VHC sont actuellement une cause importante de mortalité et de morbidité chez les patients VIH. De 2004 à 2006, la proportion de patients co-infectés ayant bénéficié d'une évaluation de l'activité inflammatoire et de la fibrose hépatique est passée de 58 à 78 p. 100 en 2006 et près de la moitié de ces patients évalués ont reçu un traitement [2, 3].

Histoire naturelle

Influence du VIH sur l'histoire naturelle du VHC

L'infection par le VIH augmente la charge virale VHC d'un facteur 2 à 8, ce qui entraîne d'une part une augmentation du risque de transmission materno-fœtale (de 3 à 20 p. 100) et de transmission sexuelle (de 0 à 3 p. 100) du VHC par rapport à la mono-infection VHC, et d'autre part une diminution de la guérison spontanée après une hépatite aiguë C [4].

L'infection par le VIH aggrave le pronostic de l'infection par le VHC, avec une progression plus rapide de la fibrose et la survenue de formes rares mais graves d'hépatite fibrosante cholestatique. Le taux de cirrhose est multiplié par un facteur 2 à 5, et le délai d'apparition de celle-ci est deux fois plus court (7 à 14 ans). Les facteurs de risque de détérioration histologique ne sont pas tous clairement identifiés. Cependant, un taux de CD4 inférieur à 200/mm³ est un facteur indépendant associé à une progression plus rapide de la maladie VHC dans la plupart des études [2]. En revanche, les relations entre la charge virale VIH, le taux de CD4 et la charge virale VHC sont imprécises. Il n'y pas de corrélation entre la charge virale VIH et la charge virale VHC, dont l'augmentation a été observée seulement après une chute importante du taux de CD4. La charge virale VHC n'est pas un facteur corrélé à la progression histologique de l'infection virale C.

Les sujets co-infectés VIH-VHC ont souvent d'autres facteurs d'aggravation de la fibrose comme une surconsommation d'alcool, une stéatose plus fréquente d'origine complexe (toxique, métabolique, virale C, médicamenteuse) et une toxicité hépatique plus fréquente des antirétroviraux [5, 6]. Ces co-facteurs expliquent que le VHC puisse être responsable d'un tiers des décès observés dans cette population [7, 8].

Influence du VHC sur l'histoire naturelle du VIH

Bien que les résultats des études publiées soient contradictoires, il ne semble pas y avoir de retentissement de l'infection par le VHC sur l'évolution de la maladie VIH, que ce soit en termes de progression de la maladie VIH ou de restauration immunitaire sous multi-thérapie [9-17].

Diagnostic et bilan de l'infection par le VHC

Diagnostic biologique et virologique

Toute personne infectée par le VIH doit bénéficier d'une recherche d'anticorps anti-VHC par un test ELISA de dernière génération. Il est également très important de contrôler le statut sérologique des patients uniquement évalués par les tests ELISA de première génération (1990-1991) et de maintenir une surveillance sérologique régulière, au moins annuelle, chez les sujets négatifs dont l'exposition au risque persiste.

Au cours de l'hépatite aiguë C, les anticorps anti-VHC ne sont détectables que 3 à 8 semaines après l'infection. L'utilisation des tests récents détectant simultanément les anticorps et l'antigène de capsid du VHC permet de raccourcir le délai du diagnostic, en particulier dans le cadre de la co-infection. Ces tests doivent être évalués dans les situations à risque.

La recherche d'une réplication virale C doit être effectuée systématiquement au cours de l'infection aiguë lorsque le test sérologique est positif. La mesure de la charge virale doit également être effectuée chez toute personne dont le test sérologique est négatif, lorsqu'il existe une élévation inexpliquée des transaminases chez des sujets exposés au risque VHC. Au cours des premiers mois de la phase aiguë de l'hépatite C, un suivi de la réplication virale quantitative doit être effectué afin d'évaluer l'opportunité d'un traitement précoce. Les résultats doivent être exprimés en UI/ml et en log d'UI/ml.

Au cours du traitement de l'hépatite virale C, l'utilisation des techniques de PCR en temps réel est recommandée car elles offrent une très bonne sensibilité. L'utilisation de la même technique pour suivre l'efficacité des traitements au cours du temps est recommandée en raison de la variabilité de quantification entre les différentes techniques commercialisées [18, 19]. De plus, il faut signaler que des différences significatives de quantification de la charge virale selon les génotypes du VHC ont été observées d'une technique à l'autre, y compris pour les nouvelles techniques de PCR en temps réel. La présence d'une virémie VHC témoigne de la réplication virale et doit conduire à une évaluation de l'atteinte hépatique.

La détermination du génotype du VHC se fait en pratique courante par des techniques basées sur l'amplification de la région 5' non codante du génome viral ou de l'amplification de la région NS5b. Les techniques de sérotypage, plus simples mais moins précises, sont déconseillées chez les patients infectés par le VIH du fait d'une moindre sensibilité [20].

Évaluation de l'atteinte hépatique

Elle guide et conditionne l'attitude thérapeutique et la surveillance du patient.

Elle comprend habituellement un premier bilan qui comporte au minimum les éléments suivants :

- ASAT, ALAT, γ -GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée, albuminémie ;
- numération formule-sanguine, plaquettes ;
- taux de prothrombine (+ facteur V si traitement par antivitamin K ou diminution du TP) ;

- ARN VHC (techniques de PCR ou TMA) ;
- génotype VHC ;
- anticorps anti-HBc, Ag HBs, anticorps anti-HBs ;
- sérologie de l'hépatite A (anticorps anti-VHA IgG) ;
- α -foetoprotéine (fibrose F3/F4) ;
- échographie abdominale.

Il est important de souligner qu'un taux de transaminases normal n'exclut pas l'existence de lésions, parfois sévères.

Si ce premier bilan ne montre pas de signe évident en faveur de lésions de cirrhose, une évaluation des lésions hépatiques doit être réalisée. Le but de cette évaluation est double :

- discuter l'indication thérapeutique. Cependant, si l'indication thérapeutique est posée d'emblée (par exemple, si le patient est infecté par un génotype 2 ou 3, ou s'il existe des manifestations extrahépatiques) ou rejetée d'emblée (en raison d'une contre-indication absolue), l'évaluation histologique de l'atteinte hépatique n'est pas indispensable ;

- diagnostiquer une fibrose sévère ou une cirrhose, qui nécessitent une prise en charge et une surveillance spécifiques.

L'évaluation de l'atteinte hépatique peut se faire par ponction-biopsie hépatique ou par techniques non invasives.

Ponction-biopsie hépatique (PBH)

La PBH est réalisée au cours d'une brève hospitalisation, parfois en hôpital de jour dans certaines conditions (voie transpariétale, absence de complication immédiate, résidence à moins de 30 minutes d'un centre hospitalier, retour à domicile accompagné, présence d'un tiers à domicile, bonne compréhension du patient des complications possibles).

Elle est réalisée le plus souvent par voie transpariétale, après repérage échographique, mais toujours sous échographie en présence de nodule(s), d'angiome ou d'obstacle anatomique, ou par voie transjugulaire en cas de troubles de la coagulation. Une sédation appropriée, voire une anesthésie générale rapide augmentent beaucoup le confort du geste et son acceptation par le patient.

Tableau 14-I Classification Metavir et d'Ishak et indications thérapeutiques histologiques (en italique)

Grade de fibrose			Grade d'activité (nécrose)			
	Metavir	Ishak	Nulle	Minime	Modérée	Sévère
Pas de fibrose	F0	F0	A0	A1	A2	A3
Fibrose portale	F1	F1/F2				
Quelques septa	F2	F3	A0	A1		
Nombreux septa	F3	F4				
Cirrhose	F4	F5/F6				

La réalisation d'une PBH est associée à des complications chez 1 à 5 p. 100 des patients et à une mortalité variant entre 1/1 000 à 1/10 000 [21]. De plus, la PBH a deux limites importantes que sont l'erreur d'échantillonnage et la variabilité interobservateur. Avant toute interprétation, il faut s'assurer de la représentativité de la PBH liée à la taille de l'échantillon (> 15 mm) et au nombre d'espaces portes (> 10). La PBH est habituellement interprétée à l'aide d'un score semi-quantitatif d'activité nécrotico-inflammatoire et de fibrose, le plus utilisé étant le score Metavir composé de quatre grades d'activité et de cinq stades de fibrose (Tableau 14-I). Le score de Knodell est de moins en moins utilisé et le score d'Ishak, qui comprend sept stades de fibrose, est surtout utilisé dans les pays anglo-saxons.

La PBH n'est pas un préalable au traitement. Son indication est aussi à nuancer en fonction de la volonté du patient qui peut suffire, dans certains cas, à indiquer le traitement (en particulier chez les femmes co-infectées avant le début d'une grossesse pour éviter la transmission materno-fœtale du VHC, (voir Chapitre 8).

La PBH présente également l'avantage de diagnostiquer des étiologies associées :

- en particulier une stéatose (lésions de stéatohépatite dues au VHC lui-même et/ou favorisées par les dyslipidémies ou le surpoids) ou liée aux traitements antirétroviraux ;
- une toxicité médicamenteuse (en particulier des lésions de cytopathie mitochondriale) ;
- des lésions secondaires à la prise d'alcool ou de drogues ;
- des atypies cellulaires en faveur d'un carcinome hépatocellulaire ;
- plus rarement, des signes en faveur d'infections opportunistes (analyses spécifiques en virologie, bactériologie, voire mycologie par recherche directe et/ou une mise en culture).

Autres méthodes d'évaluation de la fibrose

Chez environ la moitié des patients mono-infectés par le VHC, les tests non invasifs de fibrose (élastométrie et tests biochimiques) apportent des informations comparables à la PBH, en termes de grade d'activité et de stade de fibrose, et permettent de l'éviter. Les recommandations de l'HAS suggèrent, chez le patient VHC, de réaliser en première intention dans l'évaluation de la fibrose soit un score biologique (Fibrotest® ou un Fibromètre® ou un Hépascore®), soit un Fibroscan®, soit les deux. Il est recommandé de s'assurer de la qualité de réalisation de ces tests et de la cohérence clinique du résultat. En cas de non-validité technique ou de non-concordance des résultats des tests, il est recommandé de recourir à la PBH [22].

Plusieurs scores biochimiques directs ou indirects de fibrose ont été étudiés chez les patients co-infectés [23]. Ces scores permettent de différencier les patients ayant une fibrose nulle ou minime, des patients ayant une fibrose modérée à sévère. Des études de validation indépendante de ces tests ont été réalisées. Une de ces études, rétrospective et indépendante, chez les patients co-infectés VIH-VHC, que pour le diagnostic d'une

fibrose significative, trois méthodes (le Fibromètre[®], l'Hépascore[®] et le Fibrotest[®]) ont une performance diagnostique supérieure aux autres marqueurs sériques [24].

Les résultats des tests biochimiques doivent être analysés avec précision dans une démarche de cohérence. Des déviations marquées d'un seul marqueur (hyperbilirubinémie constitutionnelle ou médicamenteuse liée à l'atazanavir, hémolyse quelle qu'en soit la cause, syndrome inflammatoire) peuvent conduire à une mauvaise interprétation du test (Tableau 14-II). Enfin, ces tests n'ont aucune valeur en cas d'hépatite aiguë ou de cytolysse médicamenteuse importante ou d'augmentation importante des γ -GT liée aux traitements. L'élastométrie ultrasonore impulsionnelle (Fibroscan[®]) est une technique non invasive qui permet de mesurer de manière objective, quantitativement et indépendamment de l'opérateur, la dureté du foie qui est corrélée au degré de fibrose hépatique. Plusieurs études montrent une performance diagnostique qui varie entre 80 et 97 p. 100 pour la détermination des différents degrés de fibrose. Cette méthode permet aussi de suivre la progression de la maladie hépatique au stade de cirrhose. Cette technique a été évaluée chez les patients co-infectés [20, 25].

Plusieurs études, réalisées chez les patients mono-infectés, suggèrent que l'association des tests biochimiques et de l'élastométrie permet d'améliorer l'évaluation de la fibrose. En pratique, on peut proposer aux patients co-infectés de réaliser en première intention un marqueur biochimique et une élastométrie (Figure 14-1) (BIIa). En cas de concordance, la biopsie hépatique est inutile. En revanche, une biopsie hépatique doit être envisagée dès lors que son résultat peut influencer sur la décision thérapeutique (AIII), s'il existe une discordance entre les tests ou avec l'élastométrie (AIII), s'il existe un doute sur une co-morbidité associée ou si les tests sont ininterprétables (BIIa). Des études prospectives doivent être réalisées pour mieux évaluer cette stratégie chez les patients co-infectés (AIII).

Cependant, actuellement, l'absence de prise en charge par l'assurance maladie de certains tests biologiques (notamment le Fibrotest[®] et le Fibromètre[®]) et l'absence de codification de l'élastométrie, renforcée par une grande disparité géographique d'accès à ces méthodes, constituent un obstacle aux soins pour certains patients.

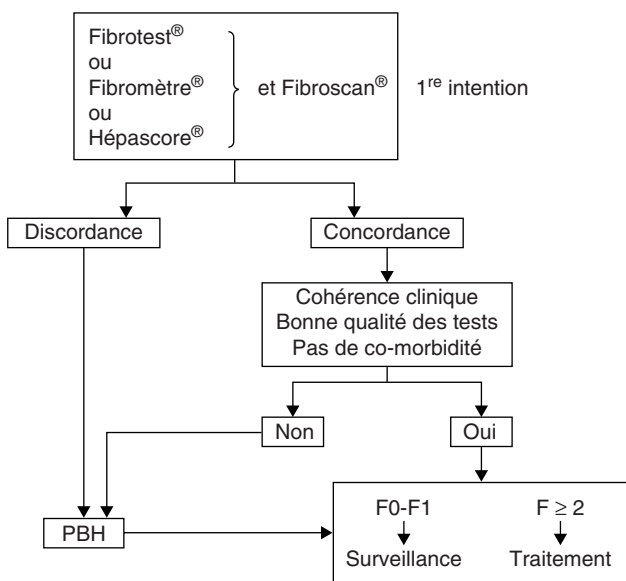


Figure 14-1 Évaluation de la fibrose hépatique chez les patients co-infectés VIH-VHC.

Tableau 14-II Facteurs limitant l'interprétation des méthodes d'évaluation de la fibrose

Méthode d'évaluation	Facteurs limitant l'interprétation
PBH	Taille biopsie < 15 mm Nombre espaces portes < 10
Fibrotest ^{®(1)} Fibromètre [®] Hépascore [®]	Laboratoire n'utilisant pas des méthodes de dosage standardisées avec les laboratoires de référence des tests Syndrome ou maladie inflammatoire Sepsis Hémolyse ⁽¹⁾ , maladie de Gilbert ⁽¹⁾ (atazanavir, indinavir) Cholestase extrahépatique, hépatite médicamenteuse Hépatite aiguë
Fibroscan [®]	IMC > 28 kg/m ² ou < 19 kg/m ² Sur les résultats du Fibroscan [®] , un rapport IQR/MDH > 0,2 indique une variabilité excessive

IQR : *interquartile range* ; MDH : médiane des mesures hépatiques.

Manifestations extrahépatiques du VHC chez les patients co-infectés

Les manifestations cliniques de vascularite cryoglobulinémique chez les patients co-infectés VIH-VHC ne diffèrent pas de celles retrouvées chez les patients mono-infectés par le VHC.

Bien que rares, elles représentent la plus sévère des atteintes extrahépatiques chez les patients co-infectés. Les manifestations cliniques principales sont une neuropathie périphérique distale, sensitive ou sensitivomotrice, des lésions cutanées à type de purpura et/ou d'ulcères récidivants, une glomérulonéphrite membranoproliférative et des arthralgies. La cryoglobulinémie est mixte de type II, le plus souvent avec un composant monoclonal IgM κ ayant une activité rhumatoïde. Le rôle de l'immunité cellulaire dans la pathogénie des vascularites cryoglobulinémiques est suggéré par des taux de CD4 supérieurs à 250/mm³ lors du développement de ces vascularites chez les patients co-infectés. Le traitement antirétroviral n'a pas d'efficacité sur les manifestations extrahépatiques de la vascularite cryoglobulinémique. En revanche, un traitement anti-VHC efficace, avec une réponse virologique soutenue, permet une réponse clinique complète de la vascularite.

D'autres anomalies biologiques sont fréquentes chez les patients co-infectés, mais sans impact clinique authentifié : anticorps antinucléaires, anticorps anticardiopline, thrombopénie. Il n'y a pas, en dehors d'un contexte clinique particulier, de nécessité à rechercher de telles anomalies biologiques (BIII).

En pratique, devant l'existence de manifestations cliniques extrahépatiques du VHC, il convient de rechercher une cryoglobulinémie et de doser le C3, le C4, le CH50 et les anticorps antinucléaires et anticardioplines. En dehors de ce contexte, aucun de ces examens n'est nécessaire (AIII). Devant l'existence d'une vascularite symptomatique, le traitement de l'hépatite virale C est nécessaire, quel que soit le stade de fibrose (BIIa).

Conséquences de l'infection à VHC sur le traitement antirétroviral

Impact du VHC sur les traitements antirétroviraux

Parmi les différentes classes d'antirétroviraux, les INNTI et les IP sont essentiellement métabolisés par le foie (via les cytochromes), contrairement aux INTI, à l'exception de l'abacavir qui est également métabolisé au niveau hépatique. Les INNTI et les IP peuvent

voir leurs propriétés pharmacologiques significativement modifiées en cas de cirrhose, avec des conséquences potentielles en termes d'efficacité antirétrovirale, mais aussi de toxicité. Dans la plupart des cas, les adaptations posologiques chez les patients cirrhotiques ne sont pas toujours définies a priori dans les RCP de ces antirétroviraux, et les contre-indications peuvent être liées à un risque accru d'hépatotoxicité et/ou à une insuffisance de données, en particulier pour les molécules les plus récentes. Le recours à un suivi thérapeutique pharmacologique et enzymatique hépatique doit être la règle en pareil cas, même s'il n'y a pas toujours une corrélation stricte entre les concentrations plasmatiques et le risque d'hépatotoxicité.

Une hépatotoxicité sous traitement antirétroviral survient chez 2 à 20 p. 100 des patients co-infectés en fonction des études. Les patients présentant une hépatite chronique C ont un risque plus élevé d'hépatotoxicité médicamenteuse. L'utilisation d'une IP/r ne semble pas augmenter le risque de survenue d'une hépatotoxicité par rapport à l'IP seule. Ce risque est plus élevé avec le tipranavir/r, devant faire considérer avec prudence l'utilisation de cette molécule chez les patients co-infectés VIH-VHC (AIII).

Le risque d'hépatotoxicité chez les patients co-infectés est lié non seulement aux modifications pharmacologiques déjà évoquées, mais aussi à un déterminisme immuno-allergique, à une toxicité directe, à une restauration immunitaire et/ou à une stéatohépatite (syndrome métabolique et/ou cytopathie mitochondriale dus au traitement antirétroviral, ou VHC de génotype 3) (voir Chapitre 7).

Impact des traitements antirétroviraux sur l'hépatite virale C

L'instauration d'une multithérapie antirétrovirale a le plus souvent un effet bénéfique sur l'évolution de la maladie hépatique C. Il n'existe pas d'argument définitif en faveur de l'utilisation d'une molécule ou d'une classe antirétrovirale par rapport à une autre. L'objectif essentiel est d'obtenir une charge virale VIH indétectable sous traitement antirétroviral, car elle est associée à une moindre progression de la fibrose hépatique [26].

Interactions entre traitements antirétroviraux et traitement de l'hépatite C

L'association ribavirine-didanosine et, dans une moindre mesure, l'association ribavirine-stavudine sont fortement déconseillées du fait du risque majeur de pancréatite aiguë et/ou de cytopathie mitochondriale [27]. Par ailleurs, l'introduction d'une bithérapie par interféron (IFN)-ribavirine est susceptible de majorer le risque de survenue d'une anémie par insuffisance médullaire chez les patients traités par zidovudine, du fait de sa myélotoxicité. Une surveillance renforcée de l'hémogramme est justifiée dans cette situation. Enfin, l'utilisation d'abacavir pourrait réduire la probabilité de succès virologique du traitement anti-VHC [28], possiblement du fait d'une interaction avec la ribavirine. Une telle association, lorsqu'elle est nécessaire, renforce la nécessité d'utiliser des doses conséquentes de ribavirine, voire de s'appuyer sur un monitoring des taux plasmatiques de ribavirine lorsqu'ils sont disponibles.

En pratique

L'initiation d'un traitement antirétroviral chez un patient co-infecté VIH-VHC :

- ne doit pas être retardée et doit respecter les recommandations actuelles (AIII) ;
- est prioritaire sur le traitement anti-VHC lorsque tous deux sont nécessaires (AIII) ;
- doit prendre en compte le potentiel hépatotoxique de la plupart des antirétroviraux, en particulier pour ceux dont le recul après mise sur le marché est limité (AIII) ;

- nécessite d'adapter le choix des molécules antirétrovirales, en particulier : a) en cas d'insuffisance hépatocellulaire modérée (cirrhose Child-Pugh B), d'utiliser avec prudence les INNTI, certaines IP/r et l'abacavir (AIII) ; b) en cas d'insuffisance hépatique sévère (cirrhose Child-Pugh C), d'éviter les INNTI, certains IP/r et l'abacavir, sauf si aucune alternative thérapeutique antirétrovirale efficace n'est envisageable (AII) ;
- doit prendre en compte le risque d'interactions avec une bithérapie anti-VHC concomitante ou prévue à court terme : a) en proscrivant la didanosine (A1a) ; b) en évitant d'utiliser la stavudine et la zidovudine (A1a) ; c) en étant prudent quant à l'utilisation de l'abacavir (AIIa) ;
- nécessite un suivi rapproché des fonctions hépatiques (AIII) :
- doit s'appuyer sur les résultats de dosages pharmacologiques, en particulier en cas d'insuffisance hépatocellulaire (AIIb) ;
- doit s'assurer de la prise en charge des addictions (alcool, médicaments etc.) (AIII).

Traitement de l'infection par le VHC

Indications thérapeutiques

L'objectif principal du traitement anti-VHC est d'obtenir une réponse virologique soutenue (RVS) définie par un ARN VHC indétectable (en utilisant les tests moléculaires les plus sensibles) 24 semaines après la fin du traitement, ce qui est le témoin de la guérison.

En cas d'hépatite C aiguë, le traitement peut très largement réduire le risque de passage à la chronicité. Si l'ARN VHC n'est pas indétectable spontanément dans les trois mois suivant le début de l'infection aiguë, un traitement anti-VHC doit être proposé (AIIa).

En cas d'hépatite C chronique, les études de suivi à long terme chez des patients mono-infectés par le VHC, confirmées par quelques études chez les patients co-infectés, montrent que la réponse virologique soutenue est souvent cliniquement corrélée à l'éradication virale, à l'amélioration des lésions histologiques hépatiques et à un risque plus faible de progression (cirrhose, décompensation et carcinome hépatocellulaire).

Plusieurs facteurs prédictifs de réponse virologique soutenue ont été identifiés chez les patients co-infectés VIH-VHC : génotype VHC 2 ou 3 ; charge virale VHC basse chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 (< 800 000 UI/ml) ; absence de cirrhose ; âge < 40 ans ; taux d'ALAT élevé (> 3 fois la normale) ; absence de consommation d'alcool et, sous traitement, décroissance rapide et précoce de la charge virale à 4 et 12 semaines de traitement.

À l'inverse, le principal facteur prédictif de mauvaise réponse virologique soutenue est le génotype 1. Le rôle délétère d'un taux de CD4 bas (< 200/mm³) lors de l'initiation du traitement anti-VHC n'est pas démontré avec l'utilisation de la forme pégylée de l'interféron. L'administration d'abacavir pourrait être un facteur prédictif de mauvaise réponse du fait d'interactions avec la ribavirine [28].

Critères d'indication/de choix du traitement anti-VHC

La décision de traitement sera au mieux prise au sein d'une concertation multidisciplinaire où la parole du patient trouve une place essentielle, en intégrant les critères suivants :

- *Histologie* : l'indication du traitement anti-VHC est une fibrose hépatique significative (≥ F2 en score Metavir, quel que soit le degré d'activité, ou une fibrose hépatique modérée (F1) associée à des signes d'activité importante (≥ A2) (A1a).
- *Génotype VHC* : les recommandations internationales, et celles de la conférence européenne de consensus de 2005, recommandent d'instaurer un traitement anti-VHC sans

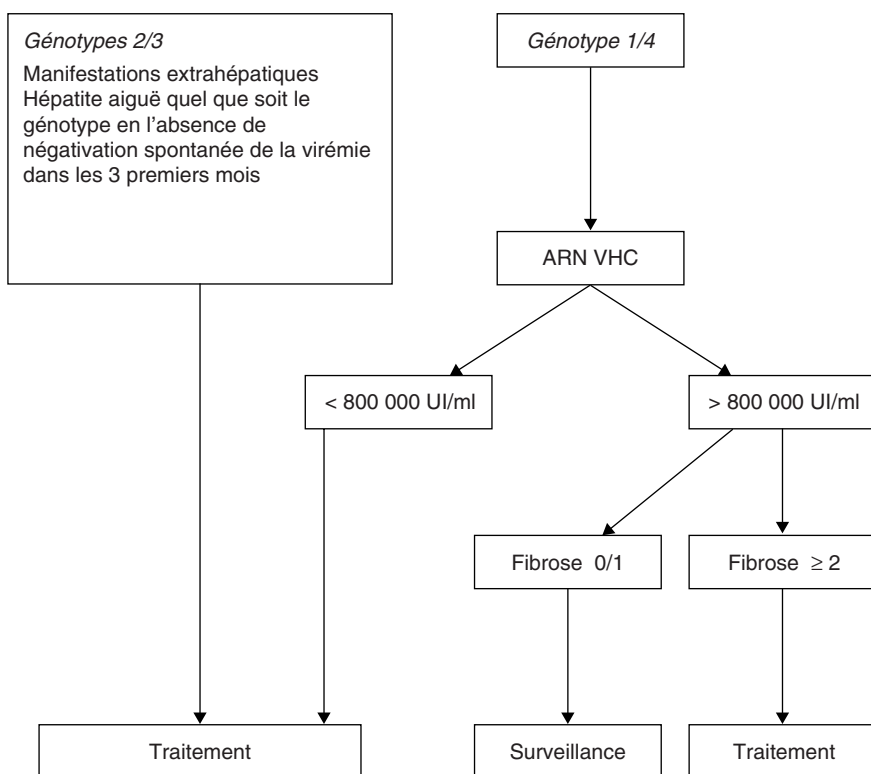


Figure 14-2 Indications thérapeutiques des hépatites virales C en fonction du génotype.

nécessité d'évaluer les lésions histologiques hépatiques dans les cas suivants : infection par un génotype 2 ou 3, infection par un génotype 1 avec une charge virale VHC faible (< 800 000 UI/ml). Pour les patients co-infectés de génotype 1 dont la charge virale VHC est élevée, la décision d'instaurer un traitement doit intégrer le stade de la maladie hépatique compte tenu du faible pourcentage de réponse virologique soutenue dans ce cas. Cependant, les patients dont l'évaluation histologique hépatique a montré un stade avancé de fibrose devraient bénéficier d'un traitement (AIII) (Figure 14-2).

- *Biochimie* : le taux de transaminases (ALAT) n'est pas corrélé au stade de la fibrose hépatique, notamment chez les patients co-infectés VIH-VHC. La normalité des transaminases n'est donc pas un argument pour différer l'initiation d'un traitement anti-VHC et l'évaluation de l'atteinte hépatique est nécessaire.

- *Clinique* : l'instauration d'un traitement anti-VHC sans évaluation histologique est indiquée en l'absence de négativation spontanée de la virémie dans les 3 premiers mois d'une hépatite aiguë C (*voir plus loin*) ou en cas de manifestation extrahépatique (vascularite cryoglobulinémique...). En cas de cirrhose décompensée (Child-Pugh stade B ou C) (*voir Annexes*), les traitements comprenant de l'interféron sont contre-indiqués. La transplantation hépatique, quand elle est possible, doit être envisagée le plus tôt possible (AIIb).

- *Suivi des patients non traités* : la surveillance des patients non traités est indispensable pour détecter une progression de la fibrose hépatique et la survenue de complications. Elle doit reposer sur l'évaluation au moins annuelle des marqueurs non invasifs de

fibrose, l'échographie abdominale (tous les 3 mois en cas de fibrose ≥ 3) et éventuellement la réévaluation de l'atteinte histologique par PBH en cas de co-morbidités.

Stratégies de traitement

Plusieurs situations peuvent être distinguées selon que la personne co-infectée reçoit ou non un traitement antirétroviral.

Patient non traité pour le VIH et sans indication de traitement pour le VIH

Il s'agit de la situation la plus simple puisque le traitement s'adresse à une personne immunocompétente. Dans cette situation, la conduite du traitement pour le VHC est proche de celle préconisée chez les sujets mono-infectés. Cependant, il convient de rester attentif au risque de diminution des CD4 d'environ 100/mm³ (sans variation de pourcentage) sous interféron. En outre, certains experts considèrent que la co-infection VHC est, en soi, une indication à traiter les infections par le VIH avec un taux CD4 supérieur à 350/mm³.

Patient non traité pour le VIH avec indication de traitement pour le VIH

Dans cette situation, le traitement du VIH doit être privilégié en utilisant un traitement antirétroviral prenant en compte le traitement anti-VHC à venir qui sera mis en place idéalement dès que les objectifs du traitement antirétroviral sont atteints.

Patient recevant un traitement antirétroviral

La mise à disposition d'antirétroviraux moins toxiques, une meilleure gestion des effets indésirables et l'utilisation plus large des facteurs de croissance ont amélioré la tolérance du traitement de l'hépatite C chez les patients traités par antirétroviraux. Les interactions entre traitements antirétroviraux et traitement de l'hépatite C sont détaillées plus haut (voir Encadré « En pratique »).

Modalités de traitement et résultats attendus

Hépatite C aiguë

La nécessité de traiter une hépatite C aiguë chez un patient infecté par le VIH n'est pas discutable en l'absence de guérison spontanée précoce.

La cinétique de décroissance de la charge virale VHC dans les premières semaines est un élément important à considérer. L'absence de décroissance significative à M1 et M2 est un argument fort pour initier le traitement anti-VHC avant la fin du 3^e mois, la probabilité de négativation spontanée après 3 mois étant quasi nulle dans ce cas.

Les modalités du traitement reposent sur l'association d'interféron pégylé ($\alpha 2b$ à la dose de 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{sem}$ ou $\alpha 2a$ à la dose de 180 $\mu\text{g}/\text{sem}$) et de ribavirine (à la dose d'au moins 800 mg/j) (AII). Les résultats des études qui portent sur de petits nombres de patients montrent une réponse virologique soutenue qui va de 0 à 71 p. 100, inférieure à celle observée chez les patients mono-infectés par le VHC [29-31].

La durée du traitement varie entre 24 et 48 semaines (AIII) et dépend de la réponse virologique sous traitement.

Hépatite C chronique

Le traitement des hépatites chroniques chez les patients co-infectés repose sur l'utilisation d'interféron pégylé et de ribavirine [27, 32-34] (AIIa). Une réponse virologique soutenue comprise entre 27 [11] et 40 p. 100 est obtenue avec 48 semaines d'interféron pégylé associé à la ribavirine. Chez les patients infectés par un génotype 1, la réponse virologique soutenue est plus réduite : 15 à 29 p. 100. Les taux de réponse soutenue sont moins importants que ceux retrouvés dans les grandes études réalisées chez des patients mono-infectés par le VHC et les arrêts de traitement antiviral C pour intolérance sont plus fréquents.

La posologie recommandée d'interféron pégylé est de 1,5 µg/kg/sem de Viraféron Peg® ou 180 µg/sem de Pegasys® (Ala). En ce qui concerne la ribavirine, la dose utilisée dans les essais cliniques était insuffisante (800 mg/j) pour les patients infectés par un VHC de génotype 1 ou 4. Les résultats d'études pilotes soulignent l'intérêt de doses plus importantes (1 000 à 1 200 mg/j ou 15 mg/kg/j), voire des doses plus élevées de ribavirine adaptées à la concentration plasmatique de ribavirine mesurée à 4 semaines de traitement (au minimum 1,6 µg/ml) (AIIb). Les résultats de l'étude PRESCO dans laquelle la ribavirine est utilisée à des doses de 1 000 à 1 200 mg/j montrent une réponse virologique soutenue, à 35 p. 100 en cas de génotype 1 ou 4 et de 71 p. 100 en cas de génotype 2 ou 3 [35]. En revanche, chez les patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3, la ribavirine à la dose de 800 mg/j semble suffisante et l'augmentation de la dose n'améliore pas, le plus souvent, la réponse virologique soutenue (AIIa).

Le maintien des doses optimales d'interféron ou de ribavirine améliore l'efficacité du traitement. Pour maintenir ces doses, la prise en charge des effets indésirables de ces médicaments est indispensable. Dans ce contexte, l'utilisation d'érythropoïétine (EPO) est actuellement possible chez les patients co-infectés VIH-VHC dans le cadre du programme thérapeutique temporaire défini par l'Afssaps (*voir plus loin*, Encadré). Le seuil de prescription a été fixé à 10 g/dl d'hémoglobine et il serait souhaitable que ce seuil puisse être élevé entre 10 et 11 g/dl, surtout si la cinétique de décroissance de l'hémoglobine est rapide.

Les mesures de la charge virale VHC par une technique identique et sensible sont un élément fondamental pour évaluer la réponse thérapeutique. Elles doivent être réalisées avant le début du traitement, puis aux semaines 4, 12, 24, à la fin du traitement et 3 et 6 mois après (AIIa). La réponse virologique soutenue est définie par la disparition de l'ARN VHC pendant le traitement, et 6 mois après l'arrêt du traitement. La rechute est définie par la disparition de l'ARN VHC sous traitement, puis sa réapparition après l'arrêt du traitement, le plus souvent dans les trois premiers mois. La non-réponse est définie par la persistance ou la réapparition sous traitement de l'ARN VHC.

Chez les patients ayant une réponse virologique soutenue, un dosage de l'ARN VHC à un an ou deux ans peut être proposé pour dépister les exceptionnelles rechutes tardives (BIII).

La guérison après une première infection ne protège pas d'une éventuelle réinfection, en particulier dans les populations exposées au risque. Pour ces dernières, toute symptomatologie évocatrice doit conduire à demander une charge virale VHC (la sérologie étant déjà positive) et un génotypage de la souche le cas échéant.

L'évaluation de l'atteinte hépatique par PBH ou par des méthodes non invasives après le traitement est importante à réaliser, quelle que soit la réponse thérapeutique. Elle a pour objectifs, d'une part, d'adapter le rythme de surveillance hépatique en fonction de la fibrose résiduelle (dépistage du carcinome hépatocellulaire par la réalisation au mieux tous les 3 mois d'une échographie abdominale avec dosage de l' α -fœtoprotéine chez les patients ayant une fibrose sévère ou une cirrhose) et, d'autre part, de proposer un nouveau traitement en cas de fibrose résiduelle importante (*voir plus loin*, « Échec du traitement »).

La durée recommandée de traitement est de 48 semaines, quel que soit le génotype ou la charge virale initiale (AIIa). Chez les patients co-infectés de génotype 2 ou 3, les études montrent une diminution de la réponse virologique soutenue avec des traitements de 24 semaines. Chez les patients porteurs d'un génotype 1, l'intérêt d'un traitement prolongé de 72 semaines est suggéré par l'étude PRESCO [35] chez les patients ayant une diminution de plus de 2 log UI/ml de l'ARN VHC, mais toujours détectable après 12 semaines de traitement.

L'évaluation de la charge virale précoce à 12 semaines de traitement a une excellente valeur prédictive négative. En l'absence d'une baisse significative (> 2 log) de la virémie à 12 semaines, la probabilité d'obtenir une réponse virologique soutenue est nulle et l'arrêt thérapeutique est justifié chez les patients ayant une fibrose minime ou modérée (AIIa). La poursuite du traitement peut être discutée en présence d'une fibrose marquée lorsqu'il existe une réponse biochimique définie par une diminution franche ou une normalisation des transaminases (AIII).

L'évaluation de la charge virale à 4 semaines a une bonne valeur prédictive positive de réponse. Elle permet d'individualiser un petit groupe de patients ayant une disparition de leur ARN VHC avec les tests les plus sensibles. Cette indétectabilité a une valeur prédictive positive de réponse virologique soutenue de 85 p. 100.

Bilan préthérapeutique et surveillance

Le but du *bilan préthérapeutique* est de rechercher les contre-indications et d'améliorer les conditions préalables au traitement anti-VHC.

Il comprend :

- un examen clinique et, en particulier, un entretien qui évalue :
 - les conditions socioprofessionnelles et familiales du patient, ses conditions de vie ; un entretien avec des travailleurs sociaux peut être utile au cas par cas ;
 - la nécessité d'une prise en charge psychologique qui devra être mise en place chaque fois que nécessaire ;
 - la consommation d'alcool et de toxiques (qui ne contre-indique pas le traitement anti-VHC mais qui doit être prise en charge avant le début du traitement anti-VHC) ;
 - les prises médicamenteuses, dont le traitement antirétroviral et les traitements associés. Cela doit faire l'objet de discussions multidisciplinaires afin d'adapter le traitement anti-VIH et de vérifier son efficacité et sa tolérance avant de débiter le traitement anti-VHC (*voir plus haut*) ;
 - la tolérance d'un précédent traitement anti-VHC afin d'augmenter l'observance du traitement par des mesures adaptées (traitements complémentaires, mesures sociales telles que les arrêts de travail transitoires ou un mi-temps thérapeutique, reclassement professionnel ou amélioration des conditions de logement) ;
 - un éventuel désir d'enfant, la contraception utilisée. Il est important de prévenir les patients et leurs conjoints de l'effet tératogène de la ribavirine qui contre-indique le début du traitement en cours de grossesse et le début d'une grossesse pendant le traitement. La conception n'est pas indiquée jusqu'à 7 mois pour les hommes et 4 mois pour les femmes après l'arrêt du traitement ;
 - l'absence de cirrhose décompensée, qui contre-indique le traitement de l'hépatite virale C et doit faire discuter l'indication d'une transplantation hépatique. En revanche, l'existence d'une cirrhose non décompensée ne contre-indique pas le traitement, mais doit faire discuter également l'indication d'une greffe ;
- les pathologies suivantes, lorsque cela est possible, doivent être prises en charge ou corrigées avant la mise en route du traitement : dépression, autres pathologies psychiatriques actuelles ou passées, pathologies hématologiques (anémie chronique, hémoglobinopathie), thyroïdiennes (dysthyroïdies fréquentes), cardiologiques, rénales, ophtalmologiques et auto-immunes. La recherche d'un diabète, d'une hypertension artérielle, d'un surpoids et de leurs éventuelles complications (fond d'œil) est nécessaire, de même que celle d'une surcharge en fer qui peut diminuer l'efficacité du traitement. La recherche d'une carence en folates et/ou martiale et une supplémentation si besoin sont utiles afin de diminuer le risque d'anémie pendant la bithérapie ;
- le patient et un ou plusieurs membres de l'entourage susceptibles de le soutenir doivent être informés sur le traitement, son indication, sa durée, ses effets indésirables, en particulier psychiatriques et tératogènes, et ses contraintes (surveillance, rythme des consultations et des prélèvements). Il est également souhaitable de communiquer au patient un numéro de téléphone où un membre de l'équipe soignante pourra être joint en cas de nécessité. Enfin, les coordonnées d'associations de patients et des lignes téléphoniques d'aide seront fournies. Les techniques d'injection de l'interféron peuvent être enseignées au cours d'une consultation d'éducation thérapeutique si le patient le souhaite.

La *surveillance* recommandée pendant le traitement comprend au minimum une consultation mensuelle, au moins pendant la durée du traitement, et une surveillance biologique (Tableau 14-III).

Tableau 14-III Surveillance minimale au cours du traitement anti-VHC

Surveillance	Préthérapeutique	J0	S2	S4, S8	S12	S16, S20	S24	S28, S32	S36	S40, S44	S48
Examen clinique	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x
NFS, plaquettes	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
ASAT, ALAT, γ -GT	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x
TSH	X				x		x		x		x
Créatininémie, uricémie	x	x			x		x		x		x
CD4 et charge virale VIH	x	x		S4		S16		S28		S40	x
Génotypage VHC	x										
ARN VHC quantitatif	x	x		S4	x		x				x
β -hCG plasmatiques	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Échographie et α -FP en cas de cirrhose	x	x			x		x		x		x

Elle comprendra des consultations supplémentaires, des avis spécialisés, des dosages de lactates si nécessaire. Une augmentation de la cytolyse doit faire rechercher une prise d'alcool, une toxicité médicamenteuse, une maladie hépatique intercurrente, une stéatose, un surdosage des antirétroviraux ou une cytopathie mitochondriale. Chez les patients cirrhotiques, il est important de rechercher une hypertension portale (endoscopie digestive haute tous les 1 à 2 ans) et une insuffisance hépatique (TP, bilirubinémie et albuminémie), et de réaliser un dépistage systématique du carcinome hépatocellulaire par échographie et dosage de l' α -foetoprotéine tous les 3 mois.

Effets indésirables des traitements

Les effets indésirables de l'interféron pégylé et de la ribavirine sont plus fréquents chez les patients co-infectés que chez les patients mono-infectés par le VHC. Plus de 90 p. 100 des patients en présentent, et plus d'un quart des patients arrêtent prématurément leur traitement en l'absence de mesures d'accompagnement [27, 32, 33]. Tous les efforts doivent être réalisés pour maintenir les doses optimales d'interféron pégylé et de ribavirine, prendre en charge, voire anticiper leurs effets indésirables et pour maintenir une qualité de vie du patient optimale, garante de la poursuite du traitement.

Conditions d'utilisation de l'érythropoïétine en cas d'anémie au cours du traitement de l'hépatite C : protocole thérapeutique temporaire

Sous bithérapie VHC, près de 50 p. 100 des patients ont une baisse d'au moins 2 g/dl du taux d'hémoglobine en cours de traitement et 10 à 16 p. 100 des patients ont une hémoglobine inférieure à 10 g/dl [27, 33]. Cette anémie est responsable d'une baisse importante de la qualité de vie des patients et d'une réduction de la dose moyenne de ribavirine, réduisant l'efficacité thérapeutique. Elle doit être traitée

par l'administration d'érythropoïétine (NeoRecormon®, 30 000 UI/sem) selon l'algorithme proposé par l'Afssaps en 2007 dans le cadre d'un protocole thérapeutique temporaire. Le seuil de prescription a été fixé à un taux d'hémoglobine de 10 g/dl chez les patients mono-infectés par le VHC (Ala). La fréquence de l'anémie justifie de rechercher avant le traitement une carence martiale qui devra être corrigée.

Le schéma et les règles d'administration de l'érythropoïétine sont indiqués dans l'annexe 1.

Les autres effets indésirables de l'interféron et de la ribavirine sont présentés dans l'annexe 3 ainsi que les modalités de leur prise en charge.

Les réseaux et associations de personnes atteintes jouent un rôle important dans la prise en charge globale des personnes infectées en termes d'information, de soutien et d'aide à l'observance. En fonction de la tolérance, et si le patient est d'accord, un entretien avec le médecin du travail ou le médecin traitant peut être utile pour décider d'un mi-temps thérapeutique et/ou d'un aménagement du poste de travail, voire d'un arrêt de travail complet.

Cas particuliers des usagers de drogues

L'étude COQUELICOT menée en 2002 par l'InVS a permis de confirmer l'impact important de la politique de réduction des risques sur la transmission du VIH, en particulier chez les moins de 30 ans, et son impact faible sur la transmission du VHC, avec une prévalence globale élevée d'anticorps anti-VHC (73 p. 100). En 2008, les usagers de drogues sont encore insuffisamment pris en charge et traités pour leur hépatite C, ce qui constitue une perte de chance pour ces patients. Les messages clés d'une prise en charge efficiente sont, d'une part, de concilier le traitement au cas par cas et les actions de santé publique et, d'autre part, d'envisager des stratégies innovantes de diagnostic (par exemple, par les salivettes) et de prise en charge (initiation du traitement sans PBH, prélèvement artériel, consultation d'observance, monitoring pharmacologique en raison des interactions possibles entre la méthadone et le traitement du VHC).

Les incertitudes qui caractérisent l'hépatite C chez l'usager de drogue ne justifient plus un attentisme de principe qui est préjudiciable aux patients. L'instauration d'un traitement de l'hépatite C n'est généralement pas une urgence. Aussi est-il toujours possible de prendre le temps d'établir un bilan psychiatrique et d'addiction (recommandations Afssaps, mai 2008), de stabiliser l'état psychiatrique avant la mise en route du traitement, d'informer le patient et son entourage des risques liés au traitement, d'installer un suivi pluridisciplinaire, notamment avec le psychiatre et l'addictologue.

Cirrhose

La présence d'une cirrhose nécessite une prise en charge hépatologique (AIII).

En présence d'une cirrhose compensée (stade A de Child-Pugh) (voir Annexe 2), le traitement a pour objectif immédiat l'éradication virale, qui permet la stabilisation, voire la réversibilité de la maladie hépatique, réduisant ainsi les risques de complications évolutives. La présence de varices œsophagiennes peut conduire à mettre en place une prophylaxie primaire du risque hémorragique par les bêtabloquants.

Sous réserve d'une tolérance satisfaisante de la bithérapie par interféron et ribavirine, et en l'absence d'éradication virale à 24 semaines, un traitement par interféron pégylé seul peut être discuté chez un patient qui présente une réponse biochimique significative (normalisation ou diminution significative des transaminases) ou par d'autres traitements anti-fibrosants qui sont en cours d'évaluation.

En présence d'une cirrhose décompensée avec insuffisance hépatique (ascite, TP < 50 p. 100, hyperbilirubinémie conjuguée > 50 $\mu\text{mol/l}$, hypoalbuminémie), d'hypertension portale symptomatique (hémorragie digestive) ou de carcinome hépatocellulaire, le traitement par interféron est contre-indiqué compte tenu de la toxicité élevée de l'interféron dans ces populations (AIIa). L'indication d'une transplantation hépatique doit être discutée en milieu spécialisé si l'infection par le VIH est bien contrôlée (charge virale VIH indétectable, CD4 > 100/mm³) et s'il n'y a pas d'autres facteurs de co-morbidité. La faisabilité de la transplantation dans cette situation est reconnue et a été évaluée dans le protocole ANRS HC08 (THEVIC). La survie à 3 ans est de 70 p. 100 contre 92 p. 100 chez les patients mono-infectés. Les difficultés principales sont : a) la récurrence virale constante (et plus sévère) sur le greffon comme chez les mono-infectés ; b) une toxicité mitochondriale fréquente sur le greffon ; c) les interactions pharmacologiques entre le traitement antirétroviral et les immunosuppresseurs (dosages plasmatiques justifiés) ; d) la discussion trop tardive de la transplantation (un tiers des candidats meurent en attente de greffon), expliquant le nombre insuffisant de greffes [36]. Il est donc fondamental d'adresser précocement au centre de transplantation les patients cirrhotiques, si possible avant la première décompensation (AIIb).

Échec du traitement

L'échec du traitement est défini par l'absence de réponse virologique soutenue, qui se traduit par une virémie positive 6 mois après l'arrêt du traitement. Ces patients en échec de traitement doivent être adressés à des services spécialisés en hépatologie.

Ces échecs correspondent à :

- des patients « non répondeurs » (virémie positive pendant et en fin de traitement) ;
- des patients « échappeurs » (virémie indétectable pendant le traitement puis de nouveau détectable, ou proche de la valeur préthérapeutique, avant l'arrêt du traitement) ;
- des patients « rechuteurs » (virémie indétectable en fin de traitement, puis de nouveau positive au cours du suivi).

Patients non répondeurs et/ou échappeurs

Chez ces patients, il faut distinguer :

- les « faux non-répondeurs » virologiques dont le traitement n'a pu être mené à terme ou dont le traitement a été poursuivi à doses insuffisantes quelles qu'en soient les raisons (effets indésirables, difficultés d'observance...). Ces patients sont susceptibles d'être répondeurs à un deuxième traitement à doses pleines sous réserve d'avoir analysé les raisons de l'échec initial et de gérer au mieux les effets indésirables (en particulier généraux et hématologiques) (AIII). Compte tenu du stade très préliminaire de développement actuel des nouvelles molécules anti-VHC (*voir plus loin*), il ne semble pas raisonnable de différer l'initiation d'un retraitement par l'association interféron pégylé-ribavirine chez des patients présentant une maladie évolutive et/ou une fibrose avancée (CIII) ;

- les « vrais non-répondeurs » virologiques, dont le traitement a été optimal, en termes de doses, de durée et d'observance. La virémie de ces patients sous traitement par interféron pégylé et ribavirine n'a pas diminué d'au moins 2 log à la fin de la 12^e semaine de traitement ou n'est pas devenue indétectable à la 24^e semaine de traitement. Chez ces patients, les données demeurent très parcellaires et il n'y a pas d'attitude consensuelle recommandée. Cependant, un nouveau schéma thérapeutique doit être proposé, si possible dans le cadre d'essais cliniques, chez les patients ayant une fibrose modérée à sévère (F \geq 2) (AIII).

Plusieurs études chez les patients mono-infectés, non répondeurs à une bithérapie, suggèrent que des doses plus importantes d'interféron pégylé ou de ribavirine et des durées

plus longues de traitement pourraient augmenter le taux de réponse virologique soutenue. Les résultats obtenus chez les patients mono-infectés avec les nouveaux interférons (albin-terféron), les nouveaux inhibiteurs de la polymérase (R1626 et R7128) ou encore avec les nouveaux inhibiteurs de protéase (bocéprévir et télaprévir), semblent encourageants dans les études de phase II. Les résultats des études précoces montrent que ces molécules ne seront utilisées qu'en association avec l'interféron et la ribavirine. Des essais thérapeutiques devraient être programmés chez les patients co-infectés, dès que les études d'interactions avec les antirétroviraux seront réalisées.

Patients « rechuteurs »

Ces patients pourraient bénéficier d'une nouvelle bithérapie par interféron pégylé et ribavirine, avec des durées plus longues de traitement, notamment en cas de réponse virologique précoce plus lente (CIII).

En 2008, compte tenu du taux relativement faible de réponse virologique soutenue dans le cadre de la co-infection, notamment chez les patients dont le génotype est de type 1 ou 4, et de la vitesse de progression de la fibrose plus rapide chez ces patients [37], il est essentiel de promouvoir des essais cliniques chez les patients non répondeurs ou rechuteurs pour définir de nouvelles stratégies thérapeutiques. L'industrie pharmaceutique doit faciliter la mise à disposition des nouvelles molécules dans des essais de phase IIb.

CO-INFECTION VIH-VHB

Épidémiologie

Du fait de modes de transmission communs au VIH et au virus de l'hépatite B (VHB) (par voie sanguine, sexuelle ou de la mère à l'enfant), la prévalence de la co-infection par le VHB dans la population des personnes infectées par le VIH est élevée. En 2004, on estimait en France que 37,6 p. 100 de la population atteinte par le VIH présentaient des marqueurs sérologiques témoignant d'une infection ou d'un contact ancien avec le VHB [2]. Cependant, le statut sérologique vis-à-vis du VHB restait inconnu chez 6,3 p. 100 des patients infectés par le VIH.

La prévalence de l'infection chronique par le VHB (Ag HBs+ ou ADN VHB+) est estimée à 7 p. 100 chez les patients infectés par le VIH. Les plus fortes prévalences sont relevées chez les homosexuels et les toxicomanes. Parmi les porteurs de l'antigène HBs, le bilan des marqueurs biologiques de réplication du VHB (ADN VHB, statut HBe qui permet de différencier les patients porteurs d'un virus sauvage Ag HBe+ et ceux porteurs d'un virus mutant pré-C avec anticorps anti-HBe+) n'est pas réalisé dans un tiers des cas au début de la prise en charge et reste incomplet chez 24 p. 100 en cours de suivi [38, 39]. Environ deux tiers des patients infectés par le VIH sont également infectés par un VHB « sauvage » et un tiers par un mutant pré-C [39], ce dernier pouvant être associé à des lésions hépatiques plus sévères. Le génotypage VHB n'est qu'exceptionnellement réalisé [39], bien qu'associé à l'évolution sérologique, histologique et clinique ainsi qu'à la réponse à l'interféron. Le génotype A semble cependant prédominant en France et retrouvé chez près de 70 p. 100 des patients co-infectés VIH atteints d'hépatite B chronique [40].

La co-infection ou la sur-infection par le virus de l'hépatite delta n'est pas recherchée dans plus de 20 p. 100 des cas, alors que ce dernier est un facteur d'aggravation de l'hépatite B chronique. Lorsque la recherche est effectuée, environ 6 p. 100 des patients ont une sérologie delta positive [39]. De même, près de 15 p. 100 des patients co-infectés VIH-VHB ont une sérologie VHC positive (soit 1,6 p. 100 de l'ensemble des patients infectés par le VIH) [38].

L'incidence de l'hépatite B est mal connue du fait de l'absence fréquente de sérologie initiale et de suivi régulier. Quelques données suggèrent que l'incidence des HBs positives se situerait entre 1 et 3 pour 100 patients-années. Ces « nouvelles » antigénémies HBs positives correspondent souvent à des contaminations récentes, y compris chez des patients vaccinés contre le VHB qui ont perdu leur immunité, ce qui témoigne des échecs de la prévention. Elles peuvent aussi correspondre à des réactivations de l'infection VHB, en cas de détérioration immunitaire ou d'arrêt brutal d'un traitement antirétroviral actif sur le VHB (lamivudine, emtricitabine, ténofovir), non seulement chez des patients ayant un profil de type anticorps anti-HBc isolés, mais aussi chez des patients ayant initialement une cicatrice sérologique d'hépatite B guérie (anticorps anti-HBc et anticorps anti-HBs positifs).

Enfin, bien que les lésions hépatiques induites par l'infection chronique par le VHB soient devenues une cause importante de morbidité et de mortalité chez les patients infectés par le VIH, le pourcentage de patients co-infectés VIH-VHB ayant eu une évaluation histologique hépatique est entre 16 et 35 p. 100 alors qu'ils sont 71 à 87 p. 100 à bénéficier d'un traitement actif contre le VHB (essentiellement dans le cadre d'un traitement antirétroviral).

L'ensemble de ces éléments plaident pour la nécessité d'un dépistage sérologique et virologique VHB complet et systématique chez l'ensemble des patients infectés par le VIH (traités ou non), avec titrage des anticorps anti-HBs ou recherche de l'ADN VHB et d'une co-infection delta le cas échéant, à répéter annuellement, en parallèle à l'application de mesures préventives (notamment la vaccination anti-VHB). Plusieurs protocoles de vaccination ou de revaccination sont en cours dans la population VIH, notamment sous l'égide de l'ANRS.

Histoire naturelle

Effets de l'infection par le VIH sur l'hépatite B

L'infection par le VIH modifie l'histoire naturelle du VHB et aggrave le pronostic de l'hépatite chronique B [41-44].

L'infection par le VIH augmente le passage à la chronicité de l'hépatite aiguë B par augmentation de la réplication virale B. Elle diminue les séroconversions HBe ou HBs spontanées. Elle augmente la fréquence des réactivations du VHB chez les porteurs inactifs du VHB (séroréversions HBe ou HBs) [45]. L'infection par le VIH accélère la vitesse de progression de la fibrose, le développement de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire. L'âge, une réplication virale B importante, un taux de CD4 bas et la persistance de l'Ag HBe sont des facteurs prédictifs de mauvais pronostic de l'infection à VHB. D'autres facteurs comme les triples infections VIH-VHC-VHB ou VIH-VHB-VHD, la consommation d'alcool, le génotype G sont aussi des facteurs indépendants d'aggravation de la fibrose [40].

Effets de l'infection par le VHB sur la progression de l'infection par le VIH

Les études effectuées n'ont pas montré d'influence de l'infection virale B sur la survie ou la progression de l'infection par le VIH.

Rôle des multithérapies sur l'évolution de la co-infection VIH-VHB

Les élévations des transaminases en cas de co-infection VIH-VHB sont fréquentes et d'origines diverses :

- hépatotoxicité des médicaments antirétroviraux ou des traitements prophylactiques des infections opportunistes ;
- syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) sous traitement antirétroviral, en particulier lorsque le taux de CD4 est inférieur à 200/mm³ et en présence de taux élevés d'ADN VHB (d'où l'intérêt d'inclure le ténofovir et la lamivudine ou l'emtricitabine dans les multithérapies) (All) ;

- clairance immune du VHB (avec séroconversion HBe, plus rarement HBs) liée à un traitement anti-VHB ou à une reconstitution immune sous traitement antirétroviral ;
- apparition de mutants résistant aux analogues nucléosi(tid)iques anti-VHB ou à l'arrêt de molécules actives contre le VHB prescrites dans le cadre du traitement contre le VIH.

Diagnostic et bilan de l'infection par le VHB

La recherche des marqueurs de l'infection par le VHB (antigène HBs, anticorps anti-HBc) doit être systématique de même que la recherche d'une immunisation contre le VHB (anticorps anti-HBs).

Chez tout porteur de l'Ag HBs, une recherche des anticorps anti-delta sera effectuée. Une sérologie delta positive doit conduire à la recherche d'une réplication virale du VHD par biologie moléculaire (ARN du VHD).

Chez les patients porteurs de l'Ag HBs, une évaluation de la sévérité de l'hépatite B et du profil virologique doit être réalisée et comprendra :

- un *examen clinique* à la recherche de signes et de symptômes d'une hépatopathie chronique ; un dosage répété des transaminases, surtout chez les patients Ag HBe négatifs, car les fluctuations sont fréquentes. Bien qu'il n'y ait pas de corrélation absolue entre le niveau des transaminases et l'activité de la maladie, un taux élevé de transaminases est plus souvent associé à la présence d'une maladie évolutive et à la présence d'une fibrose ;

- la *détermination du profil HBe* permet de différencier, d'une part, les patients porteurs d'un virus sauvage (Ag HBe+) des patients porteurs d'un virus mutant pré-C (Ac anti-HBe+ et ADN VHB+) et, d'autre part, d'évaluer la séroconversion HBe sous traitement, qui est un critère relatif d'efficacité. Les patients Ag HBe+ ont plus souvent un niveau élevé d'ADN VHB, indépendamment du taux d'ALAT. Les sujets Ac anti-HBe+ ont souvent une virémie plus faible, voire indétectable et souvent fluctuante ;

- pour la *détermination de la charge virale du VHB* (ADN VHB), le test utilisé doit être quantitatif avec une bonne sensibilité. Les meilleurs tests sont actuellement ceux reposant sur l'amplification génique en temps réel et les résultats sont exprimés en UI/ml et en log d'UI/ml. L'utilisation d'un même test est recommandée pour suivre la cinétique de la charge virale chez un patient donné. Afin d'identifier les patients ayant de faibles réplifications virales, il est parfois utile, notamment chez les patients Ac anti-HBe+, de répéter les mesures de charges virales du fait de leur fréquente fluctuation. Chez les patients qui ont une cytolysse inexplicquée et un profil sérologique de type anti-HBc isolé, il est opportun d'effectuer un dosage d'ADN VHB afin d'éliminer une infection occulte à VHB qui pourrait être plus fréquente chez les patients co-infectés par le VIH ou/et le VHC. Devant la présence isolée d'un Ac anti-HBc, une surveillance de l'ADN VHB et de l'Ag HBs doit être systématique en cas d'immunosuppression, que celle-ci soit iatrogène ou liée à l'infection par le VIH ; en effet, une réactivation virale (réapparition d'une charge virale VHB et/ou de l'Ag HBs) peut se produire et l'instauration d'un traitement préemptif doit être discutée.

Les triples et quadruples infections VIH-VHB-VHD (6 p. 100 des sujets infectés par le VIH), VIH-VHB-VHC (0,6 à 50 p. 100 des sujets infectés par le VIH, selon l'origine géographique et les modes de contamination) et VIH-VHB-VHD-VHC ont en commun d'être fréquentes chez les usagers de drogues intraveineuses, sous-dépistées et d'évolution plus sévère. Leur traitement n'est pas toujours bien codifié. Ce type de situation nécessite une prise en charge en hépatologie.

Évaluation de l'atteinte hépatique

Devant une élévation des transaminases et en présence d'une charge virale détectable du VHB (> 2 000 UI/ml), une évaluation de l'atteinte hépatique doit être réalisée pour

déterminer le stade de la maladie, le risque de progression vers la cirrhose et ses complications, et aider à la décision thérapeutique. Cette évaluation, qui a pour but d'évaluer l'activité nécrotico-inflammatoire et la fibrose, repose sur l'étude histologique du foie par la PBH. Cependant, la place des marqueurs sériques de fibrose et de l'élastométrie ultrasonore impulsionnelle est probablement superposable à celle proposée pour le VHC, comme cela a été montré dans la mono-infection à VHB. Une échographie abdominale et un dosage de l' α -fœtoprotéine permettent de rechercher, d'une part, des signes directs ou indirects de cirrhose et, d'autre part, un carcinome hépatocellulaire qui peut survenir à n'importe quel stade de l'infection par le VHB (AIIa).

Traitement de l'infection par le VHB

Objectifs du traitement

L'objectif du traitement contre le VHB est d'obtenir une séroconversion HBs, mais celle-ci n'est obtenue que chez moins de 10 p. 100 des patients infectés par le VHB et est encore plus rare chez les patients co-infectés. Un objectif plus réaliste est d'obtenir une suppression efficace et durable de l'ADN VHB et une séroconversion HBe (chez les patients Ag HBe+), ce qui permet de réduire les lésions nécrotico-inflammatoires du foie et de stopper ou de ralentir la progression de la fibrose et la survenue d'une cirrhose et ses complications (AII).

Indications thérapeutiques

Les principaux facteurs à prendre en compte dans l'indication du traitement de l'infection par le VHB sont la sévérité de la maladie hépatique et le niveau de la réplication virale. Le traitement est indiqué en présence de preuves histologiques de maladie active et/ou avancée (fibrose septale \geq F2, ou F1 associée à des signes d'activité importante \geq A2) (AIII). Cependant, chez le patient co-infecté, les traitements sont institués plus largement compte tenu de l'activité de certaines molécules anti-VIH contre le VHB (BIII).

Médicaments anti-VHB

Les médicaments actifs sur le VHB sont nombreux, mais le traitement n'induit le plus souvent qu'une diminution de la réplication virale et parfois une séroconversion HBe (à l'exception des mutants pré-C) et aboutit rarement à une séroconversion HBs, seul garant de la guérison. On dispose de l'interféron pégylé et des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques. La durée du traitement n'est pas codifiée.

Interféron pégylé

Dans les études menées chez les patients mono-infectés par le VHB, la forme pégylée est mieux tolérée et plus efficace que l'interféron standard avec une séroconversion HBe chez 22 à 24 p. 100 des patients Ag HBe+, et une réponse combinée (ALAT normale et ADN VHB < 20 000 copies/ml ou 400 copies/ml) est obtenue chez 36 ou 15 p. 100 des patients Ag HBe négatifs [46-49].

Chez les patients co-infectés VIH-VHB, l'interféron peut être une option intéressante s'il n'existe pas d'indication à débiter un traitement antirétroviral et surtout en présence de l'Ag HBe, d'une réplication virale faible, d'un taux élevé d'ALAT et d'une infection à VHB de génotype A ou B, qui sont prédictifs d'une meilleure réponse au traitement [47, 48, 50]. La durée de traitement est de 48 semaines, quel que soit le statut HBe. L'intérêt d'un traitement prolongé, qui avait été suggéré avec l'interféron standard pour les patients Ag HBe négatifs, n'a pas été étudié avec l'interféron pégylé. L'intérêt des stratégies associant l'interféron pégylé aux nucléotides, et en particulier le ténofovir, est en cours d'évaluation [51] (étude ANRS HB01 EMVPEG).

Lamivudine et emtricitabine

Ce sont deux analogues nucléosidiques largement utilisés dans l'infection par le VIH et actifs sur le VHB. La lamivudine (Epivir[®]) a pour avantage sa simplicité d'utilisation et sa faible toxicité. Son principal inconvénient est d'induire constamment des mutations de résistance vis-à-vis du VHB (YMDD), de l'ordre de 15 à 25 p. 100 par an et de 70 à 80 p. 100 à 4 ans. L'arrêt brutal de la lamivudine sans relais par un autre traitement comporte un risque élevé de réactivation virale associée à un rebond clinique et biologique de l'hépatite B, parfois grave [52]. Elle doit donc être évitée. L'usage de la lamivudine en monothérapie anti-VHB n'est pas recommandé chez les patients co-infectés. Elle est donc toujours incluse dans les combinaisons antirétrovirales à la posologie de 300 mg/24 h [53]. L'emtricitabine (Emtriva[®]) (200 mg/j) est une molécule très proche de la lamivudine dont elle partage les avantages, les inconvénients et les règles d'utilisation. La résistance à l'emtricitabine est croisée avec celle de la lamivudine.

Adéfovir et ténofovir

L'adéfovir (Hepsera[®]) est un analogue nucléotidique abandonné dans le traitement du VIH en raison de sa néphrotoxicité aux doses de 60 à 120 mg/j. Cependant, il est actif sur le VHB et non toxique à la posologie recommandée de 10 mg/j [54, 55]. Chez les patients infectés par le VIH, en association avec la lamivudine, il est efficace sur la plupart des souches de VHB devenues résistantes à la lamivudine [56, 57]. Toutefois, on constate, dans cette situation, une réponse virologique insuffisante chez 8 à 15 p. 100 des patients [58, 59]. Enfin, l'incidence de la résistance à l'adéfovir atteint 15 à 29 p. 100 à 5 ans [60]. Les études récentes montrent la supériorité du ténofovir par rapport à l'adéfovir en termes de réponse virologique tant chez les patients mono-infectés que chez les patients co-infectés. En cas d'indication d'un traitement contre le VIH, l'utilisation de l'adéfovir n'est pas indiquée. Il faut préférer un traitement par des molécules avec une double activité anti-VHB et anti-VIH comme le ténofovir. En l'absence d'indication d'un traitement contre le VIH, l'adéfovir peut être une option. Dans cette situation, la prescription d'adéfovir en monothérapie doit être évitée en raison du risque de survenue de résistance. L'adéfovir peut être associé à la telbivudine qui n'a pas d'activité anti-VIH. Cette attitude est controversée à cause du risque théorique d'induire des mutations de résistance du VIH avec l'adéfovir, non confirmé pour le moment [61].

Le ténofovir (Viread[®]), est un analogue nucléotidique proche de l'adéfovir, utilisé dans le traitement de l'infection par le VIH. L'efficacité du ténofovir dans le traitement de l'hépatite chronique B a été montrée chez les patients mono-infectés par le VHB et chez les patients co-infectés par le VIH-VHB, quel que soit le profil sérologique, Ag HBe positif, Ag HBe négatif, et en cas de résistance à la lamivudine. Chez les patients co-infectés VIH-VHB, le ténofovir est le plus souvent utilisé en association avec la lamivudine ou l'emtricitabine [62, 63]. Chez les patients dont le virus B est résistant à la lamivudine, le ténofovir a une efficacité supérieure à l'adéfovir [59, 64]. Le ténofovir est aussi efficace en cas de résistance à l'adéfovir. À ce jour, aucune mutation associée à une résistance au ténofovir n'a été décrite [65]. Cependant, la surveillance de la fonction rénale est recommandée régulièrement au cours d'un traitement par ténofovir. En cas d'indication d'un traitement pour le VIH, chez le patient co-infecté VIH-VHB, le ténofovir associé à la lamivudine ou l'emtricitabine semble être le traitement de choix pour traiter le VHB, notamment sous la forme combinée (Truvada[®]).

Entécavir

L'entécavir (Baraclude[®]) est un analogue structural de la guanosine nucléoside. Chez les patients mono-infectés par le VHB, l'entécavir a montré une efficacité supérieure à la

lamivudine chez les patients Ag HBe positifs et Ag HBe négatifs [66, 67]. Cette molécule est bien tolérée. Chez les patients naïfs de lamivudine, l'incidence des mutations de résistance à l'entécavir est très faible (1 p. 100 à 4 ans). En revanche l'incidence des mutations de résistance est plus importante chez les patients résistants à la lamivudine (39 p. 100 à 4 ans).

L'entécavir était considéré comme une option intéressante chez les patients co-infectés VIH-VHB en l'absence d'indication à débiter un traitement antirétroviral. Toutefois, il a été mis en évidence chez des patients co-infectés VIH-VHB sous traitement par entécavir en monothérapie, une baisse de la charge virale VIH et l'émergence de la mutation de résistance M184V [68]. L'activité anti-VIH de l'entécavir a également été mise en évidence in vitro [69]. En l'absence d'indication d'un traitement contre le VIH, l'entécavir ne doit donc plus être utilisé chez les patients co-infectés VIH-VHB. En cas d'indication à un traitement contre le VIH, l'utilisation de l'entécavir peut être discutée chez les patients intolérants au ténofovir dans le cadre d'une réflexion pluridisciplinaire.

Nouveaux antiviraux

Deux analogues nucléosidiques, la telbivudine et la clévudine, sont en développement avancé.

Chez le patient mono-infecté par le VHB, la telbivudine (600 mg/j) a une efficacité significativement supérieure à la lamivudine, notamment en termes de réponse virologique et biochimique [70, 71]. La telbivudine ne semble pas avoir d'action anti-VIH et peut avoir sa place dans l'arsenal thérapeutique en l'absence d'indication d'un traitement contre le VIH. Cependant, le taux de résistance à cette molécule est assez élevé : 18 p. 100 de résistance chez les patients Ag HBe positifs et 7 p. 100 chez les patients Ag HBe négatifs après deux ans de traitement. Cette résistance, qui est la même que celle de la lamivudine, doit conduire à utiliser cette molécule en association avec l'analogue nucléotidique (adéfovir) qui n'a pas de résistance croisée.

La clévudine (phase III) est un analogue nucléosidique de la pyrimidine et a un puissant effet antiviral in vitro. La tolérance chez l'homme est bonne à la dose de 30 mg/j. Chez le mono-infecté VHB, après 6 mois de traitement, la charge virale est indétectable chez 59 p. 100 des patients Ag HBe positifs et chez 92 p. 100 des patients Ag HBe négatifs. La particularité de cette molécule est d'avoir un effet antiviral qui se maintient un certain temps après l'arrêt du traitement. La clévudine n'est pas active sur les virus résistants à la lamivudine. Pour l'instant, aucune mutation de résistance n'a été décrite et les études de phase III sont en cours [72-74].

Stratégies thérapeutiques

Du fait du faible nombre d'études réalisées dans le domaine de la co-infection VIH-VHB, les indications thérapeutiques pour l'hépatite B découlent des acquis obtenus chez les patients mono-infectés par le VHB.

Les trois paramètres pris en compte pour l'initiation du traitement sont :

- le niveau d'ADN VHB sérique (> 2 000 UI/ml) ;
- l'élévation des ALAT ;
- les lésions histologiques hépatiques (\geq A2 et \geq F2).

Le choix thérapeutique repose sur deux éléments :

- l'indication ou non d'un traitement antirétroviral. S'il n'y a pas d'indication au traitement anti-VIH à court terme (2 à 3 ans), les médicaments qui présentent une double activité anti-VIH et anti-VHB ne devront pas être utilisés (AIII) ;
- la présence éventuelle d'une cirrhose.

Les figures 14-3 et 14-4 résument la stratégie thérapeutique de l'infection par le VHB chez les patients infectés par le VIH [75].

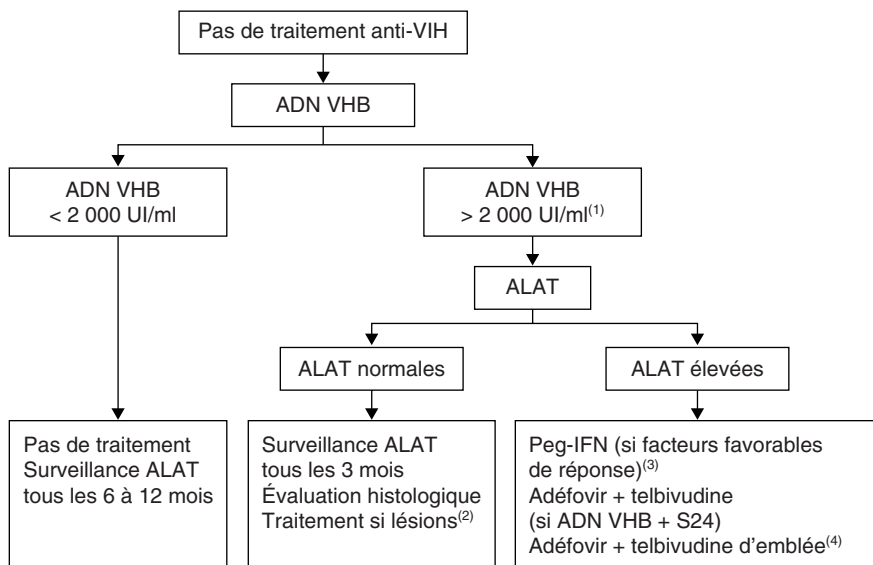


Figure 14-3 Stratégie thérapeutique chez les patients sans indication de traitement anti-VIH (voir Chapitre 5). (1) Il a été démontré que le taux d'ADN VHB était corrélé au risque de progression vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. (2) Metavir \geq A2 et/ou \geq F2. (3) La durée de traitement est de 48 semaines pour l'interféron pégylé, et les analogues nucléosi(tid)iques peuvent être interrompus 6 mois après la séroconversion HBs et/ou HBe. (4) L'utilisation de la telbivudine repose sur un avis d'expert.

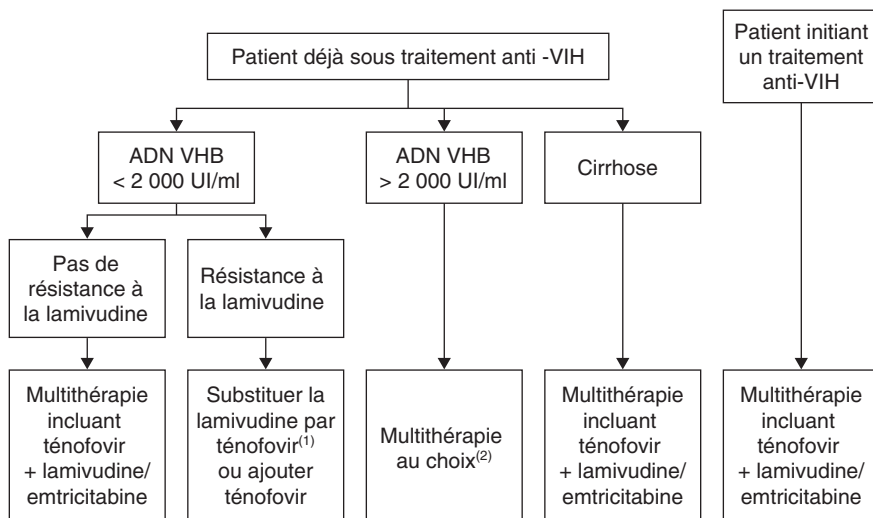


Figure 14-4 Stratégie thérapeutique chez les patients ayant une double indication VIH-VHB. (1) Si cela est possible et approprié au maintien du contrôle de la répllication VIH. (2) Certains experts conseillent d'inclure systématiquement ténofovir + emtricitabine/lamivudine si un traitement antirétroviral est indiqué, même en cas de non-indication du traitement VHB.

Surveillance du traitement

Chez les patients Ag HBs+ traités pour leur infection à VHB, une surveillance au moins trimestrielle des transaminases et de la charge virale du VHB doit être réalisée. L'efficacité des traitements doit être appréciée sur la baisse continue et l'obtention d'une charge virale indétectable, ainsi que sur la séroconversion HBe. La répétition de la recherche des marqueurs « e » (Ag et anti-HBe) n'est pas utile chez les porteurs d'un virus mutant « précocore ». La recherche de l'Ag HBs doit être faite régulièrement (6 mois) pour apprécier une perte de ce marqueur, puis l'acquisition des anticorps anti-HBs, en particulier avec les traitements assurant un bon contrôle de la réplication virale. Une résistance doit être suspectée, après vérification de l'observance, devant l'augmentation confirmée de plus d'un log de la charge virale. Dans cette situation, la détermination de la séquence du gène codant la polymérase virale peut être justifiée. L'identification de certains résidus mutés conférant la résistance aux molécules administrées peut être une aide à l'adaptation du traitement de seconde intention. Le séquençage de cette région peut également servir à la détermination du génotype, marqueur prédictif de réponse à l'interféron (Tableau 14-IV).

Tableau 14-IV Sensibilité ou résistance du VHB aux analogues nucléosi(tj)diques en fonction des mutations présentes

	Lamivudine	Clévidine	Telvivudine	Entécavir	Adéfovir	Ténofovir
Virus sauvage	S	S	S	S	S	S
M204I	R	R	R	?	S	S
L180M + M204V	R	R	R	D	S	S
A181T/V	D	R	S	S	R	S
N236T	S	S	S	S	R	D
I169T + V173L + M250V ⁽¹⁾	R	?	R	R	S	S
T184G + S202II/G ⁽¹⁾	R	?	R	R	S	S

(1) + L180M + M204I/V.

S : sensible ; R : résistant ; D : sensible mais diminué.

VACCINATIONS

Une enquête récente montre que dans la cohorte Aquitaine, 65 p. 100 des patients VIH ont eu une information sur la vaccination contre le VHB et 22 p. 100 ont été vaccinés [76].

Toute personne sans aucun marqueur du VHB doit être vaccinée contre le VHB (AIII). Cette vaccination est moins efficace chez les patients infectés par le VIH si les CD4 sont inférieurs 500/mm³. Après vaccination, le titre des anticorps anti-HBs doit être déterminé. L'utilisation de schémas plus intensifs pour augmenter la réponse vaccinale doit être proposée, si possible dans le cadre d'essais thérapeutiques (essais ANRS), si ce titre est insuffisant (< 10 mU/ml).

La vaccination contre l'hépatite A des personnes infectées par le VIH est recommandée chez les personnes infectées par le VHC ou le VHB ; elle est indiquée en cas de voyage en zone d'endémie et chez les personnes homosexuelles ou ayant des pratiques à risque (AIIa). La vaccination est alors conseillée après un contrôle de l'absence d'anticorps anti-VHA. La vaccination contre le VHA est moins efficace si les CD4 sont inférieurs à 200/mm³ (voir Chapitre 6).

CAS PARTICULIER DES CO-INFECTIONS CHEZ LES PERSONNES DÉTENUES

Dépistage

La prévalence des hépatites chroniques virales B et C en milieu carcéral est supérieure à la moyenne de la population générale. Le dépistage fait partie des missions des UCSA.

Le dépistage du VIH, des hépatites virales C, B/D ainsi que des IST doit être systématiquement proposé lors de l'entrée en prison et proposé à nouveau plusieurs fois lors du séjour en regard des pratiques à risque en détention (injections avec du matériel partagé, tatouages, piercing, rapports sexuels non protégés, retour de permission). Le vaccin anti-VHB doit être proposé en l'absence de marqueurs sérologiques.

Bilan de l'infection et traitement

La prise en charge diagnostique et thérapeutique des hépatites chroniques virales B et C et de la co-infection avec le VIH doit être la même qu'en milieu libre. En particulier, il ne doit pas y avoir de dérogation spécifique au secret médical, base de la relation de confiance entre le soignant et la personne détenue. Quand l'état de santé le justifie, une période d'incarcération peut être utilisée par une personne détenue pour initier un traitement pour le VHC. Les expériences menées en France montrent que, sous réserve d'une mobilisation adéquate des équipes de soins, ces traitements peuvent être menés avec succès [77]. L'incarcération peut être une opportunité unique pour informer et initier un traitement, sans pour autant l'imposer, en respectant les mêmes règles de diagnostic et de suivi qu'à l'extérieur.

Si les examens nécessaires au bilan ne sont pas disponibles dans l'UCSA, il est toujours possible d'organiser une extraction avec escorte ou de demander, sous certaines conditions (voir Chapitres 19 et 20) une permission de sortie afin que ces examens soient réalisés dans un service hospitalier. L'UCSA doit s'attacher à faciliter l'accès aux examens complémentaires extérieurs et aux consultations spécialisées (plages horaires spécifiques à l'hôpital, augmentation du nombre d'escortes...).

Prise en charge des effets indésirables

La survenue d'effets indésirables dus aux traitements, notamment ceux de l'hépatite C, est assez fréquente, comme à l'extérieur. Ceux-ci doivent être pris en charge. On apportera une attention particulière aux troubles de l'humeur, aux troubles de la mémoire et de la concentration, aux insomnies ou aux états dépressifs. En effet, ces troubles peuvent avoir des conséquences sur le comportement du patient et des répercussions sur le statut de son incarcération. La collaboration avec les services psychiatriques est indispensable.

Mise sous traitement et continuité des soins

La durée prévue pour la détention ou le fait que la personne soit en détention préventive ne doivent pas être considérés comme un obstacle à l'initiation du traitement, notamment si la personne détenue est motivée. Un bénéfice a été constaté chez des personnes condamnées à moins de six mois, le résultat étant bien sûr optimisé par un accompagnement dans la continuité des soins à la sortie de détention : re-initiation des droits sociaux, élaboration d'un projet de soins avec une équipe extérieure et, le cas échéant, logement ou structure d'accueil médicosociale. Une des conditions de succès pour la mise en place d'un traitement en milieu carcéral est l'intervention de praticiens extérieurs et la mise en

place d'une consultation « avancée » d'hépatologie et d'inféctiologie dans l'établissement pénitencier au moins mensuelle (AIII). Les unités hospitalières sécurisées interrégionales (UHSI) n'interviennent que pour la prise en charge des complications justifiant une hospitalisation programmée supérieure à 48 heures.

Points forts

VHC

- L'infection par le VHC touche plus d'un quart des personnes infectées par le VIH, et l'infection par le VIH aggrave le pronostic de l'hépatite C qui évolue plus rapidement vers la cirrhose.
- 78 p. 100 des patients co-infectés VIH-VHC ont eu en 2006 une évaluation de l'activité et de la fibrose hépatique et près de la moitié seulement de ces patients évalués ont reçu un traitement.
- L'évaluation de l'atteinte hépatique par les méthodes diagnostiques non invasives de la fibrose devrait améliorer la prise en charge des patients en diminuant le nombre de ponctions-biopsies hépatiques.
- L'éducation du patient et de son entourage, l'évaluation de son cadre de vie socioprofessionnel et familial, la prévention et la prise en charge des effets indésirables permettent d'améliorer l'adhésion au traitement.

VHB

- La prévalence de l'infection chronique par le VHB est estimée à environ 7 p. 100 chez les patients infectés par le VIH.
- L'infection par le VIH aggrave l'histoire naturelle et le pronostic de l'hépatite B.
- Contrairement au VHC, l'éradication du VHB n'est que rarement obtenue par les traitements actuels et la durée des traitements anti-VHB est longue, avec le risque de sélectionner des variants résistants.
- Le choix du traitement anti-VHB chez les patients co-infectés VIH-VHB est conditionné par l'indication du traitement antirétroviral.

Le groupe d'experts recommande :

- *chez tous les patients :*
 - de renforcer des messages de prévention pour prévenir les contaminations par le VHC, notamment chez les usagers de drogues et les homo- ou bisexuels (AIIa) ;
 - de rechercher systématiquement une infection par le VHC et le VHB lors de la découverte d'une infection par le VIH, et de maintenir une surveillance sérologique régulière, au moins annuelle, chez les sujets séronégatifs dont l'exposition au risque persiste (AIIa) ;
 - de vacciner contre l'hépatite B les patients non immunisés, y compris revacciner les personnes non répondeuses à un premier protocole vaccinal (AIIa) et de vacciner contre l'hépatite A les patients co-infectés par le VHC ou le VHB (AIIa) ;
 - d'évaluer l'atteinte hépatique et la fibrose en réalisant un ou plusieurs tests biochimiques et si possible une élastométrie. En cas de concordance, la biopsie hépatique est inutile ; en cas de discordance entre les tests ou avec l'élastométrie, ou en cas de co-morbidités associées, une biopsie hépatique doit être envisagée (BIIa) ;
 - de ne pas retarder l'instauration d'un traitement antirétroviral qui doit garder les mêmes objectifs virologiques et qui doit intégrer les particularités d'un éventuel traitement de l'hépatite ;

- de décider de l'indication du traitement de l'hépatite dans le cadre d'une concertation pluridisciplinaire (AIII) ;
- d'adresser à un hépatologue les patients cirrhotiques pour la prise en charge des complications (AIII) et au centre de transplantation hépatique avant la première décompensation (AIIb) ;
- chez le patient co-infecté par le VHC :
 - de considérer l'indication thérapeutique anti-VHC chez les patients infectés par le VIH (AIII) ;
 - de traiter une hépatite C aiguë par l'association interféron pégylé et ribavirine pendant 24 ou 48 semaines si l'ARN VHC n'est pas éliminé spontanément dans les trois mois suivant le début de l'infection (AIIa) ;
 - de traiter une hépatite C chronique par l'association interféron pégylé et ribavirine pendant 48 semaines si l'indication thérapeutique est retenue (AIIa) ;
 - de contre-indiquer la didanosine, de déconseiller l'utilisation de la zidovudine et de la stavudine, et d'être prudent avec l'abacavir en cas de traitement antirétroviral concomitant au traitement anti-VHC (AIIa) ;
 - de maintenir par tous les moyens le traitement par interféron pégylé et ribavirine (dose et durée) ; en particulier, en s'appuyant sur les dosages sériques de ribavirine et en ayant recours à un traitement par facteurs de croissance en cas de neutropénie ($< 600/\text{mm}^3$) (AIII) et/ou d'anémie sévère ($< 10 \text{ g/dl}$) (AIIa) ;
 - d'évaluer la charge virale précoce du VHC à 4 et 12 semaines de traitement et d'arrêter le traitement en l'absence d'une baisse significative ($> 2 \text{ log}$) de la virémie à 12 semaines chez les patients ayant une fibrose minimale ou modérée (AIIa) ;
 - de reconsidérer les possibilités de retraitement par interféron pégylé \pm ribavirine chez les patients en échec d'un premier traitement anti-VHC (BIII) ;
- chez le patient co-infecté par le VHB :
 - de rechercher des anticorps anti-delta chez tout porteur de l'Ag HBs ; de répéter cette recherche en cas de facteur de risque connu ;
 - de considérer plus précocement l'initiation du traitement anti-VIH ayant une efficacité mixte (VIH-VHB) chez les patients ayant une hépatite chronique B ;
 - d'utiliser les médicaments qui présentent une double activité anti-VIH et anti-VHB s'il y a une indication de débiter un traitement anti-VHB et un traitement anti-VIH (AIII). L'usage de la lamivudine, de l'emtricitabine ou de l'entécavir en monothérapie anti-VHB n'est pas recommandé (AIIa) ;
 - de ne jamais interrompre sans relais un traitement antirétroviral actif contre le VHB (AIIa) ;
 - de surveiller, sous traitement anti-VHB, la charge virale VHB au moins tous les 3 mois (AIIa). Une augmentation de la charge virale de plus d'un log copies/ml doit conduire à rechercher une mutation de résistance et à adapter le traitement anti-VHB (AIIa) ;
- chez les patients en détention :
 - de proposer systématiquement un dépistage VIH, VHB, VHC à l'entrée et de proposer à nouveau ce dépistage au cours de la détention en cas de prise de risque ;
 - de faciliter l'accès à des conseils de prévention et à la vaccination contre l'hépatite B ;
 - de faciliter la réalisation du bilan biologique à l'UCSA ;
 - de faciliter l'accès aux techniques d'évaluation non invasives de fibrose hépatique (biologiques ou non) ;
 - de promouvoir les consultations spécialisées (hépatologie et/ou infectiologie) ;
 - de faciliter l'accès au traitement, quelle que soit la durée estimée de la peine.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALBERTI A, CLUMECK N, COLLINS S et al. Short statement on the first european consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol*, 2005, 42 : 615-624.
2. LARSEN C, PIALOUX G, SALMON D et al. Prévalence des co infections par les virus des hépatites B et C dans la population VIH, France, juin 2004. *BEH*, 2005, 23 : 109-112.
3. CACOUB P, ROSENTHAL E, HALFON P et al. Treatment of hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfection : from large trials to real life. *J Viral Hepat*, 2006, 13 : 678-682.
4. VALLET-PICHARD A, POL S. Natural history and predictors of severity of chronic hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) co-infection. *J Hepatol*, 2006, 44 (Suppl.) : S28-S34.
5. SORIANO V, PUOTI M, GARCIA-GASCO P et al. Antiretroviral drugs and liver injury. *AIDS*, 2008, 22 : 1-13.
6. SULKOWSKI MS. Viral hepatitis and HIV coinfection. *J Hepatol*, 2008, 48 : 353-367.
7. CASTELLARES C, BARREIRO P, MARTIN-CARBONERO L et al. Liver cirrhosis in HIV-infected patients : prevalence, aetiology and clinical outcome. *J Viral Hepat*, 2008, 15 : 165-172.
8. SALMON-CERON D, LEWDEN C, MORLAT P et al. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients : role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol*, 2005, 42 : 799-805.
9. POL S, ZYLBERBERG H. [Interactions between the human immunodeficiency virus and hepatitis C virus]. *Rev Méd Interne*, 1998, 19 : 885-891.
10. GREUB G, LEDERGERBER B, BATTEGAY M et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection : the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*, 2000, 356 : 1800-1805.
11. PIROTH L, GRAPPIN M, CUZIN L et al. Hepatitis C virus co-infection is a negative prognostic factor for clinical evolution in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Viral Hepat*, 2000, 7 : 302-308.
12. DE LUCA A, BUGARINI R, LEPRI AC et al. Coinfection with hepatitis viruses and outcome of initial antiretroviral regimens in previously naive HIV-infected subjects. *Arch Intern Med*, 2002, 162 : 2125-2132.
13. SULKOWSKI MS, MOORE RD, MEHTA SH et al. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA*, 2002, 288 : 199-206.
14. ROCKSTROH JK, MOCROFT A, SORIANO V et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*, 2005, 192 : 992-1002.
15. AMIN J, KAYE M, SKIDMORE S et al. HIV and hepatitis C coinfection within the CAESAR study. *HIV Med*, 2004, 5 : 174-179.
16. BONACINI M, LOUIE S, BZOWEJ N et al. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C : a cohort study. *AIDS*, 2004, 18 : 2039-2045.
17. KAUFMANN GR, PERRIN L, PANTELEO G et al. For the swiss HIV cohort study group. CD4-T lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for four years. *Arch Intern Med*, 2003, 163 : 2187-2195.
18. FORNS X, COSTA J. HCV virological assessment. *J Hepatol*, 2006, 44 (Suppl. 1) : S35-S39.
19. LEFRÈRE JJ, ROUDOT-THORVALE F, LUNEL F et al. Expertise of French laboratories in detection, genotyping and quantification of hepatitis C virus RNA in serum. *J Clin Microbiol* 2004, 42 : 2027-2030.
20. LERUEZ-VILLE M, NGUYEN QT, COHEN P et al. Large-scale analysis of hepatitis C virus serological typing assay : effectiveness and limits. *J Med Virol*, 1998, 55 : 18-23.
21. KELLEHER TB, AFDHAL N. Assessment of liver fibrosis in co-infected patients. *J Hepatol*, 2006, 44 (Suppl.) : S126-S131.
22. FONTAINE H, PETITPREZ K, ROUDOT-THORVALE F et al. Guidelines for the diagnosis of uncomplicated cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol*, 2007, 31 : 504-509.
23. MYERS RP, BENHAMOU Y, IMBERT-BISMUT F et al. Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients. *AIDS*, 2003, 17 : 721-725.
24. CACOUB P, CARRAT F, BEDOSSA P et al. Comparison of non-invasive liver fibrosis biomarkers in HIV/HCV co-infected patients : The fibrovic study- ANRS HC02. *J Hepatol*, 2008, 48 : 765-773.
25. DE LEDINGHEN V, BARREIRO P, FOUCHER J et al. Liver fibrosis on account of chronic hepatitis C is more severe in HIV-positive than HIV-negative patients despite antiretroviral therapy. *J Viral Hepat*, 2008, *in press*.
26. BRAU N, SALVATORE M, RIOS-BEDOYA CF et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol*, 2006, 44 : 47-55.
27. CARRAT F, BANI-SADR F, POL S et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients : a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, 292 : 2839-2848.

28. BANI-SADR F, DENOEUDE L, MORAND P et al. Early virologic failure in HIV-coinfected hepatitis C patients treated with the peginterferon-ribavirin combination : does abacavir play a role ? *J AIDS*, 2007, *45* : 123-125.
29. SERPAGGI J, CHAIX ML, BATISSE D et al. Sexually transmitted acute infection with a clustered genotype 4 hepatitis C virus in HIV-1-infected men and inefficacy of early antiviral therapy. *AIDS*, 2006, *20* : 233-240.
30. VOGEL M, BIENIEK B, JESSEN H et al. Treatment of acute hepatitis C infection in HIV-infected patients : a retrospective analysis of eleven cases. *J Viral Hepat*, 2005, *12* : 207-211.
31. DOMINGUEZ S, GHOSH J, VALANTIN MA et al. Efficacy of early treatment of acute hepatitis C infection with pegylated interferon and ribavirin in HIV infected patients. *AIDS*, 2006, *20* : 1157-1161.
32. CHUNG RT, ANDERSEN J, VOLBERDING P et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med*, 2004, *351* : 451-419.
33. TORRIANI FJ, RODRIGUEZ-TORRES M et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004, *351* : 438-450.
34. LAGUNO M, MURILLAS J, BLANCO JL et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS*, 2004, *18* : F27-F36.
35. NUNEZ M, MIRALLES C, BERDUN MA et al. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients : the PRESCO trial. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2007, *23* : 972-982.
36. DUCLOS-VALLEE JC, FERAY C, SEBAGH M et al. Survival and recurrence of hepatitis C after liver transplantation in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology*, 2008, *47* : 407-417.
37. BONNARD P, LESCURE FX, AMIEL C et al. Documented rapid course of hepatic fibrosis between two biopsies in patients coinfecting by HIV and HCV despite high CD4 cell count. *J Viral Hepat*, 2007, *14* : 806-811.
38. LARSEN C, PIALOUX G, SALMON D et al. Prévalence des co-infections par les virus des hépatites B et C dans la population VIH+, France, juin 2004. *BEH*, 2005, *23* : 109-112.
39. PIROTH L, SÈNE D, POL S et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of chronic hepatitis B in HIV-infected patients (EPIB 2005 STUDY). *AIDS*, 2007, *21* : 1323-1331.
40. LACOMBE K, MASSARI V, GIRARD PM et al. Major role of hepatitis B genotypes in liver fibrosis during coinfection with HIV. *AIDS*, 2006, *20* : 419-427.
41. SORIANO V, BARREIRO P, NUNEZ M. Management of chronic hepatitis B and C in HIV-coinfected patients. *J Antimicrob Chemother*, 2006, *57* : 815-818.
42. NUNEZ M, SORIANO V. Management of patients co-infected with hepatitis B virus and HIV. *Lancet Infect Dis*, 2005, *5* : 374-382.
43. KONOPNICKI D, MOCROFT A, DE WIT S et al. Hepatitis B and HIV : prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS*, 2005, *19* : 593-601.
44. DIETERICH DT. Special considerations and treatment of patients with HBV-HIV coinfection. *Antivir Ther*, 2007, *12* (Suppl. 3) : H43-H51.
45. GILSON RJ, HAWKINS AE, BEECHAM MR et al. Interactions between HIV and hepatitis B virus in homosexual men : effects on the natural history of infection. *AIDS*, 1997, *11* : 597-606.
46. COOKSLEY WG, PIRATVISUTH T, LEE SD et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa) : an advance in the treatment of hepatitis Be antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*, 2003, *10* : 298-305.
47. LAU GK, PIRATVISUTH T, LUO KX et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2005, *352* : 2682-2695.
48. JANSSEN HL, VAN ZONNEVELD M, SENTURK H et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBe Ag-positive chronic hepatitis B : a randomised trial. *Lancet*, 2005, *365* : 123-129.
49. MARCELLIN P, LAU GK, BONINO F et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBe Ag-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2004, *351* : 1206-1217.
50. ALBERTI A, VARIO A, FERRARI A et al. Review article : chronic hepatitis C : natural history and cofactors. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, *22* (Suppl. 2) : 74-78.
51. JOHNSON RM, RISTIG MB, OVERTON ET et al. Safety and tolerability of sequential pegylated IFN-alpha2a and tenofovir for hepatitis B infection in HIV(+) individuals. *HIV Clin Trials*, 2007, *8* : 173-181.
52. BENHAMOU Y, KATLAMA C, LUNEL F et al. Effects of lamivudine on replication of hepatitis B virus in HIV-infected men. *Ann Intern Med*, 1996, *125* : 705-712.
53. ALTFELD M, ROCKSTROH JK, ADDO M et al. Reactivation of hepatitis B in a long-term anti-HBs-positive patient with AIDS following lamivudine withdrawal. *J Hepatol*, 1998, *29* : 306-309.

54. MARCELLIN P, CHANG TT, LIM SG et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis Be antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2003, *348* : 808-816.
55. HADZIYANNIS SJ, TASSOPOULOS NC, HEATHCOTE EJ et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis Be antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2003, *348* : 800-807.
56. BENHAMOU Y, BOCHET M, THIBAUT V et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus : an open-label pilot study. *Lancet*, 2001, *358* : 718-723.
57. BENHAMOU Y, THIBAUT V, VIG P et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients infected with lamivudine-resistant hepatitis B and HIV-1. *J Hepatol*, 2006, *44* : 62-67.
58. PERRILLO R, HANN HW, MUTIMER D et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology*, 2004, *126* : 81-90.
59. VAN BOMMEL F, WUNSCH T, MAUSS S et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology*, 2004, *40* : 1421-1425.
60. LOCARNINI S. Molecular virology and the development of resistant mutants : implications for therapy. *Semin Liver Dis*, 2005, *25 (Suppl.)* : 9-19.
61. DELAUGERRE C, MARCELIN AG, THIBAUT V et al. Human immunodeficiency virus (HIV) type 1 reverse transcriptase resistance mutations in hepatitis B virus (HBV)-HIV-coinfected patients treated for HBV chronic infection once daily with 10 milligrams of adefovir dipivoxil combined with lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, *46* : 1586-1588.
62. BENHAMOU Y, FLEURY H, TRIMOULET P et al. Anti-hepatitis B virus efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Hepatology*, 2006, *43* : 548-555.
63. LACOMBE K, GOZLAN J, BOELLE PY et al. Long-term hepatitis B virus dynamics in HIV-hepatitis B virus-co-infected patients treated with tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS*, 2005, *19* : 907-915.
64. SCHILDGEN O, SCHEWE CK, VOGEL M et al. Successful therapy of hepatitis B with tenofovir in HIV infected patients failing previous adefovir and lamivudine treatment. *AIDS*, 2004, *18* : 2325-2327.
65. SHELDON J, CAMINO N, RODES B et al. Selection of hepatitis B virus polymerase mutations in HIV-coinfected patients treated with tenofovir. *Antivir Ther*, 2005, *10* : 727-734.
66. CHANG TT, GISH RG, DE MAN R et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBe Ag-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2006, *354* : 1001-110.
67. LAI CL, SHOUVAL D, LOK AS et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBe Ag-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2006, *354* : 1011-1020.
68. McMAHON MA, JILEK BL, BRENNAN TP et al. The HBV drug entecavir : effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med*, 2007, *356* : 2614-2621.
69. DOMAOAL RA, McMAHON M, THIO CL et al. Pre-steady-state kinetic studies establish entecavir 5'-triphosphate as a substrate for HIV-1 reverse transcriptase. *J Biol Chem*, 2008, *283* : 5452-5459.
70. LAI CL, GANE E, LIAW YF et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2007, *357* : 2576-2588.
71. HOU J, YIN YK, XU D et al. Telbivudine versus lamivudine in Chinese patients with chronic hepatitis B : results at 1 year of a randomized, double-blind trial. *Hepatology*, 2008, *47* : 447-454.
72. YOO BC, KIM JH, KIM TH et al. Clevudine is highly efficacious in hepatitis Be antigen-negative chronic hepatitis B with durable off-therapy viral suppression. *Hepatology*, 2007, *46* : 1041-1048.
73. YOO BC, KIM JH, CHUNG YH et al. Twenty-four-week clevudine therapy showed potent and sustained antiviral activity in HBe Ag-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2007, *45* : 1172-1178.
74. LEE KS, BYUN KS, CHUNG YH et al. Clevudine therapy for 24 weeks further reduced serum hepatitis B virus DNA levels and increased ALT normalization rates without emergence of viral breakthrough than 12 weeks of clevudine therapy. *Intervirology* 2007, *50* : 296-302.
75. ROCKSTROH JK, BHAGANI S, BENHAMOU Y et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Med*, 2008, *9* : 82-88.
76. WINNOCK M, NEAU D, CASTERA L et al. Hepatitis B vaccination in HIV-infected patients : a survey of physicians and patients participating in the Aquitaine cohort. *Gastroentérol Clin Biol*, 2006, *30* : 189-195.
77. REMY AJ, PICARD H, GAZELLES L. Traiter l'hépatite C en prison en France est possible quand les acteurs de soins se mobilisent : résultats préliminaires du premier observatoire prison hépatite C (POPHEC). *Gastroentérol Clin Biol*, 2003, *27* : A112.

ANNEXE 1. SCHÉMA D'ADMINISTRATION DE L'ÉRYTHROPOÏÉTINE

Schéma d'administration du NeoRecormon®/Hépatite C Phase de correction (1)

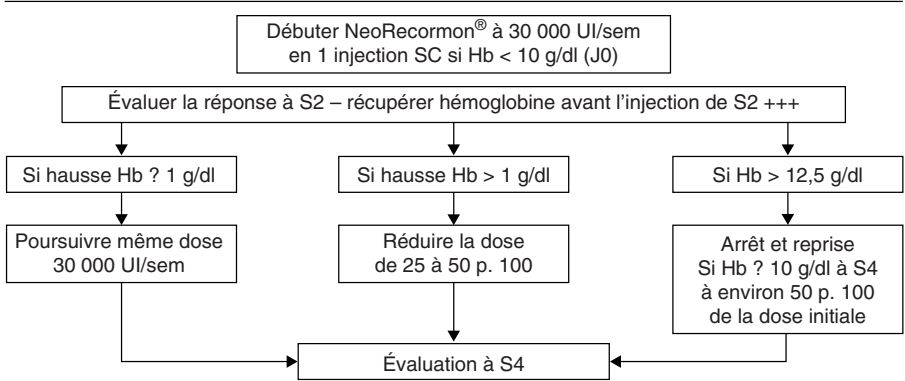


Schéma d'administration du NeoRecormon®/Hépatite C Phase de correction (2)

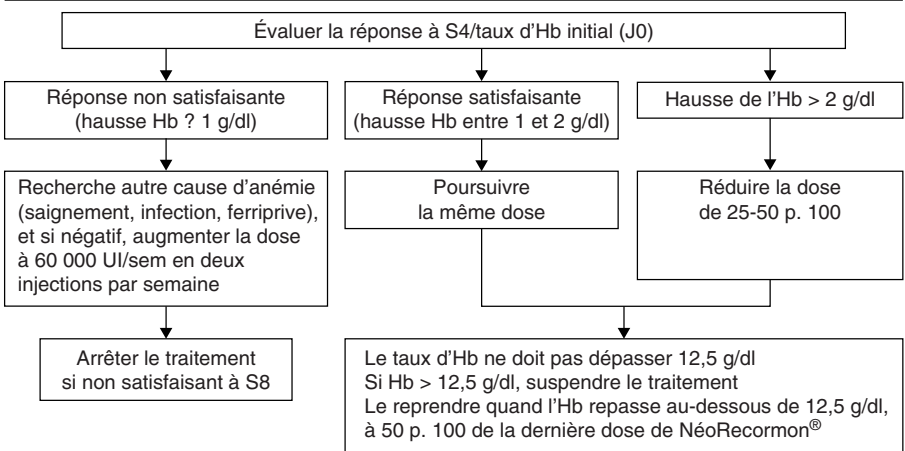
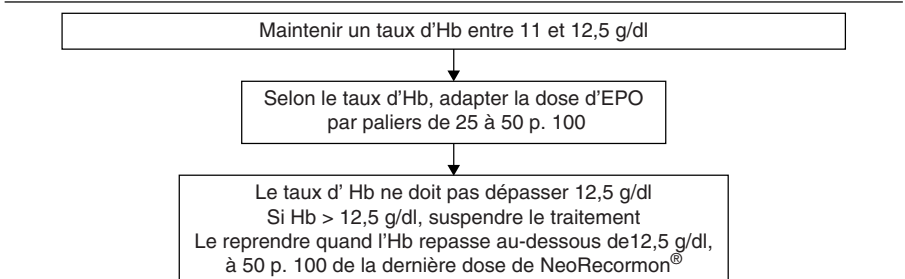


Schéma d'administration du NeoRecormon®/Hépatite C Phase de maintenance



ANNEXE 2. SCORE DE CHILD-PUGH

Paramètres cliniques et biochimiques	Nombre de points selon la gravité des anomalies		
	1	2	3
Encéphalopathie	Absente	1 et 2 minime	3 et 4 profonde
Ascite	Absente	Minime	Moyenne
Bilirubine ($\mu\text{mol/l}$)	< 35	35-50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28-35	< 28
TP	> 54 p. 100	44-54 p. 100	< 44 p. 100

Classe A : 5 ou 6 ; classe B : 7 à 9 ; classe C, 10 à 15.

ANNEXE 3. EFFETS INDÉSIRABLES DE L'INTERFÉRON PÉGYLÉ ET DE LA RIBAVIRINE ET MODALITÉS DE PRISES EN CHARGE

L'interféron pégylé entraîne habituellement :

- un syndrome pseudo-grippal avec douleurs musculaires, voire arthralgies qui peut être prévenu par l'administration de paracétamol, voire d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AIII) ;

- une fatigue souvent importante et majorée par l'anémie ;

- des troubles digestifs à type de nausées, voire de vomissements, de diarrhée ou de douleurs ou d'inconfort abdominal qui s'accompagnent souvent d'un amaigrissement. Ces manifestations sont prévenues ou traitées par des traitements spécifiques (antinauséux dolosetron, pansements digestifs, compléments protidiques) (AIII). Des consultations de diététique peuvent aider à prévenir la perte de poids (BIII) ;

- des troubles de l'humeur à type d'irritabilité, d'anxiété, des troubles de la mémoire et de la concentration, des insomnies qui nécessitent souvent une adaptation de la vie personnelle et professionnelle. Un état dépressif parfois sévère peut apparaître ou se majorer sous traitement, pouvant nécessiter un suivi spécialisé. Dans cette situation, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont les meilleurs traitements (A1a). Chez les patients co-infectés, les effets neuropsychiques de l'efavirenz (Sustiva[®]) doivent être évalués avant et pendant le traitement, compte tenu de leur possible majoration par l'interféron. Ils peuvent faire l'objet d'une prise en charge spécifique psychiatrique ou psychologique si nécessaire (AIII) ;

- des effets dermatologiques à type de sécheresse cutanéomuqueuse et d'alopecie modérée. Ces troubles sont prévenus par une hydratation suffisante et des crèmes hydratantes (Dexeryl[®]) (AIII). Enfin, un psoriasis peut être majoré par le traitement par interféron ;

- des dysthyroïdies (hypo- ou hyperthyroïdie) qui doivent être recherchées de façon trimestrielle pendant le traitement et au décours de celui-ci, et traitées (AIII) ;

- une toxicité hématologique fréquente : neutropénie, thrombopénie, et plus rarement anémie. La lymphopénie avec diminution en valeur absolue du taux de lymphocytes T CD4 d'environ $100/\text{mm}^3$ est très fréquente, devant faire considérer une prophylaxie des infections opportunistes au-dessous de $200/\text{mm}^3$. En cas de neutropénie sévère ($< 600/\text{mm}^3$), un traitement par facteur de croissance leucocytaire (Filgrastim[®]) peut être institué et adapté en fonction de la réponse pour maintenir la dose d'interféron pégylé (AIII).

Plus rarement, l'interféron peut entraîner des manifestations pulmonaires, ophtalmologiques ou ORL.

La *ribavirine* entraîne habituellement :

- une anémie liée à une hémolyse, majorant l'anémie liée à la myélosuppression de l'interféron ;
- des troubles cutanés à type de prurit, de rash, qui sont prévenus ou améliorés par les antihistaminiques ou l'hydroxyzine (AIII).

Infections chez les personnes séropositives pour le VIH

Les infections opportunistes constituent encore en 2008 une part importante de la morbi-mortalité des patients porteurs du VIH.

Dans la cohorte Aquitaine ANRS CO3, entre 2000 et 2004 [1], la première cause de morbidité sévère était représentée par les infections bactériennes (essentiellement pulmonaires et cutanées), suivie des affections classant Sida (pneumopathies à *Pneumocystis jiroveci*, affections du système nerveux central, maladie de Kaposi, lymphomes malins non hodgkiniens, tuberculose). L'ensemble représentait 41 p. 100 des hospitalisations. En 2006, dans FHDH ANRS CO4, chez les patients pris en charge, après les pneumopathies bactériennes (incidence de 12 pour 1 000 patients-années, et 1,4 pour 1 000 patients-années d'infections récurrentes), les pathologies infectieuses les plus fréquentes sont la syphilis (5,5 pour 1 000 patients-années), la candidose œsophagienne (4,4 pour 1 000 patients-années), la tuberculose (3,1 pour 1 000 patients-années), la pneumocystose pulmonaire (3,0 pour 1 000 patients-années), la toxoplasmose (1,9 pour 1 000 patients-années), les infections à CMV (1,9 pour 1 000 patients-années), les infections à mycobactéries atypiques (1,1 pour 1 000 patients-années) et la LEMP (1,0 pour 1 000 patients-années). Dans une analyse conduite au sein de l'ART-CC (Antiretroviral Cohort Collaboration), le sur-risque de décès est particulièrement élevé après un diagnostic de LEMP (*hazard ratio* [HR] = 7,4), de cryptococcose (HR = 6,3) et de toxoplasmose (HR = 4,8) [2].

Compte tenu de leur caractère souvent révélateur de l'infection par le VIH, les infections opportunistes méritent d'être largement évoquées devant des tableaux cliniques variés (pneumopathies interstitielles pour la pneumocystose pulmonaire, syndrome de masse intracérébrale pour la toxoplasmose cérébrale, tuberculose...), en particulier chez des patients originaires de pays de forte prévalence du VIH ou chez des sujets ayant eu des comportements à risque de transmission. Chez des patients déjà connus porteurs du VIH, elles traduisent l'échec ou l'insuffisance de la prise en charge thérapeutique antirétrovirale ou préventive des infections opportunistes. Il apparaît donc toujours utile de diffuser des recommandations actualisées de prise en charge et de prévention les concernant.

Les cliniciens sont souvent confrontés aux questions relatives au délai de mise en place d'un traitement antirétroviral alors même que le traitement de l'infection opportuniste est en cours.

L'essai ACTG 5164 chez les patients présentant une infection opportuniste (mycobactérioses exclues) ne retrouve pas de bénéfice, y compris en termes de survenue de syndrome de restauration immunitaire (IRIS), à l'initiation différée du traitement antirétroviral (45 jours en médiane après le début du traitement de l'infection opportuniste) comparativement à un traitement précoce (12 jours), les patients traités précocement ayant de plus une meilleure évolution clinique et immunologique [3]. Compte tenu de ces données, il est maintenant recommandé d'introduire précocement un traitement antirétroviral, si possible dans les deux semaines suivant le début du traitement de l'infection. En raison de la fréquence de survenue d'IRIS, il est possible qu'un délai plus important soit nécessaire au décours d'une tuberculose révélatrice d'infection par le VIH : des essais explorent actuellement la question de la date optimale de l'introduction des antirétroviraux dans cette situation.

PNEUMOCYSTOSE ET TOXOPLASMOSE

Traitement curatif de la pneumocystose pulmonaire

Le traitement de référence est le cotrimoxazole (Bactrim[®], triméthoprime-sulfaméthoxazole, 15/75 mg/kg/j) sous forme intraveineuse (sans dépasser 12 amp/j), voire orale dans les formes modérées (sans dépasser 6 cp à 160 mg/800 mg/j) pendant 3 semaines. L'adjonction d'une corticothérapie est recommandée lorsqu'existe une hypoxémie inférieure à 70 mmHg et en l'absence de suspicion de tuberculose : la posologie initiale est poursuivie pendant 5 à 10 jours, puis diminuée progressivement (40 mg × 2/j de J1 à J5, puis 40 mg/j de J6 à J10 et 20 mg/j de J11 à J14)

En cas d'intolérance au cotrimoxazole, l'alternative principale est la pentamidine (Pentacarinat[®]) intraveineuse (3-4 mg/kg/j, au mieux à la seringue électrique).

L'atovaquone (Wellvone[®], 750 mg × 2/j en suspension buvable) constitue une alternative thérapeutique au cotrimoxazole dans les formes modérées.

Prophylaxie secondaire de la pneumocystose pulmonaire

Elle repose sur le cotrimoxazole (80 mg/400 mg ou 160 mg/800 mg [1 cp/j]). Les traitements alternatifs sont la pentamidine (aérosol mensuel de 300 mg), l'atovaquone (1 500 mg/j en une prise), voire la dapsonne (Disulone[®], 50 à 100 mg/j).

Traitement curatif de la toxoplasmose cérébrale

Le traitement de référence est l'association pyriméthamine (Malocide[®], 100 mg le 1^{er} jour, puis 1 mg/kg/j, soit 50 à 75 mg/j, associé à 25 mg/j d'acide folinique) et sulfadiazine (Adiazine[®], 100 mg/kg/j répartis en 4 prises, avec un maximum de 6 g/j) pendant 6 semaines. En cas d'intolérance aux sulfamides, l'alternative à la sulfadiazine est la clindamycine (Dalacine[®], 2,4 g/j en 3 à 4 administrations sous forme intraveineuse ou orale).

L'utilisation du cotrimoxazole intraveineux (triméthoprime-sulfaméthoxazole, 15/75 mg/kg/j, sans dépasser 12 amp/j) ou de l'atovaquone (1 500 mg × 2/j) a également été proposée ; l'efficacité de l'atovaquone serait supérieure en association à la pyriméthamine ou la sulfadiazine (association d'intérêt en cas d'intolérance à la pyriméthamine).

Si un traitement anticonvulsivant est associé au traitement antitoxoplasmique (comitabilité, effet de masse, lésion corticale), il est recommandé de privilégier des médicaments dénués d'interactions avec les antirétroviraux, tels la gabapentine (Neurontin[®]) ou le lévétiracétam (Keppra[®]). La possible augmentation des concentrations d'IP notée avec le valproate de sodium (Dépakine[®]) ne contre-indique pas son utilisation, mais justifie un suivi thérapeutique pharmacologique.

Prophylaxie secondaire de la toxoplasmose cérébrale

La prophylaxie secondaire se résume à la poursuite du traitement à doses réduites : pyriméthamine (25 mg/j, associée à 25 mg × 3/sem d'acide folinique) + sulfadiazine (2 g/j) ou clindamycine (1,2 g/j).

L'utilisation de l'atovaquone dans cette indication n'a pas été clairement établie.

Prophylaxie primaire de la pneumocystose et de la toxoplasmose

Les différentes modalités sont rapportées dans le tableau 15-I.

Tableau 15-I Prophylaxie primaire de la pneumocystose et de la toxoplasmose

Infections	Pneumocystose et toxoplasmose	Pneumocystose
Choix préférentiel	Cotrimoxazole (80/400 mg/j ou 160/800 mg/j)	Cotrimoxazole (80/400 mg/j ou 160/800 mg/j)
Alternatives	Dapsone (50 mg/j) + Pyriméthamine (50 mg/sem) + Acide folinique (25 mg/sem)	Aérosol mensuel de pentamidine (300 mg) <i>ou</i> Atovaquone (1 500 mg/j) <i>ou</i> Dapsone (50-100 mg/j)

La *prévention de la pneumocystose* est justifiée lorsque le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm³ (ou < 15 p. 100 des lymphocytes totaux). Il est préoccupant de noter qu'en 2006, environ 30 p. 100 des patients de la FHDH dans cette situation ne bénéficiaient pas de cette prophylaxie. Celle-ci est également recommandée si un patient est traité par chimiothérapie antinéoplasique ou corticothérapie prolongée. Dans ce cadre, il faut noter qu'un traitement d'entretien d'une toxoplasmose cérébrale par l'association pyriméthamine-sulfadiazine ou un régime comprenant de l'atovaquone constitue une prévention primaire efficace de la pneumocystose ne justifiant pas de mesures thérapeutiques supplémentaires.

La *prévention de la toxoplasmose* est justifiée en présence d'anticorps anti-*Toxoplasma gondii* et si les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 100/mm³ ; en l'absence d'anticorps anti-*Toxoplasma gondii*, des conseils alimentaires et d'hygiène doivent être rappelés pour éviter une séroconversion qui doit être recherchée annuellement chez les patients immunodéprimés (CD4 < 200/mm³).

La *prévention mixte (pneumocystose et toxoplasmose)* comprend la prise quotidienne d'un comprimé de cotrimoxazole. Le schéma d'administration comportant trois prises hebdomadaires de cotrimoxazole 160/800 mg s'est avéré moins efficace que l'administration quotidienne du médicament.

Arrêt et reprise des prophylaxies

Lorsque sous traitement antirétroviral actif, la restauration immunitaire permet de retrouver un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 200/mm³ (et >15 p. 100) vérifié à deux reprises à au moins 3 mois d'intervalle, les traitements prophylactiques primaires (pneumocystose ou toxoplasmose) ou secondaires de la pneumocystose peuvent être interrompus [4-6]. Il semble prudent d'attendre que la durée de restauration immunitaire persiste au moins six mois avant d'interrompre une prophylaxie secondaire de la toxoplasmose [7, 8].

Il faut toutefois impérativement rediscuter la prévention, avant que le déficit immunitaire (< 200/mm³) ne réapparaisse, en cas d'échappement au traitement antirétroviral ou d'interruption prolongée des antirétroviraux.

TUBERCULOSE

Le risque de développer une infection à *Mycobacterium tuberculosis* est accru d'un facteur 7 chez les patients infectés par le VIH. Un tiers des patients infectés par le VIH dans le monde est co-infecté par le BK selon l'OMS. L'épidémie de VIH dans les pays en développement favorise l'accroissement du nombre de tuberculose avec une mortalité importante liée notamment à la fréquence accrue des formes extrapulmonaires et la dissémination de souches résistantes à un ou plusieurs antituberculeux plus fréquentes chez les patients infectés par le VIH. En France, il s'agit désormais de la pathologie classant

Sida la plus fréquente, en particulier en raison de son incidence élevée chez les patients originaires d'Afrique subsaharienne et d'Europe centrale ou de l'Est [9]. Chez ces patients, la tuberculose est fréquemment révélatrice de l'infection par le VIH [10] ; elle doit de ce fait être systématiquement recherchée avant de débiter un traitement antirétroviral chez les sujets originaires de pays d'endémie (Europe centrale et de l'Est, Afrique, Asie, Amérique du Sud).

Des recommandations concernant l'utilisation des tests de détection de la production d'interféron γ , Elispot (T-SPOT.TB[®]) et Quantiféron-TB[®], ne pourront être établies que si les études actuellement en cours chez les patients infectés par le VIH confirment leur intérêt déjà démontré en population générale (les quatre indications retenues chez l'adulte non VIH par l'HAS en 2006 sont l'enquête autour d'un cas de tuberculose, l'embauche des professionnels de santé, l'aide au diagnostic des formes extrapulmonaires et le bilan pré-TNF- α).

Traitement curatif

Bacilles tuberculeux sensibles [11-14]

En cas de primo-infection patente ou de tuberculose maladie, le traitement comporte deux mois de quadrithérapie ou de trithérapie incluant l'isoniazide (3 à 5 mg/kg/j), la rifampicine (10 mg/kg/j) (ou rifabutine en cas de co-prescription d'IP/r), le pyrazinamide (25 mg/kg/j) et possiblement l'éthambutol (15 mg/kg/j). L'éthambutol est justifié en cas de rechute ou de suspicion de tuberculose résistante.

Après le résultat de l'antibiogramme et en l'absence de résistance, le traitement sera poursuivi au-delà du deuxième mois par une bithérapie associant rifampicine (ou rifabutine en cas de prescription concomitante d'un IP/r) et isoniazide. Il est recommandé d'associer la prise de vitamine B₆ (50 mg/j) pour limiter le risque de neuropathie iatrogène (isoniazide), surtout en cas de dénutrition.

La durée totale du traitement dépend de la localisation. La forme pulmonaire ou monoganglionnaire sera traitée 6 mois, mais la durée sera de 9 mois en présence de caverne ou chez les patients bacillifères à 2 mois de traitement ou si les modalités habituelles d'administration n'ont pu être respectées du fait d'une intolérance cutanée ou hépatique (20 à 30 p. 100 des cas). Une durée de traitement de 12 mois est recommandée dans les formes disséminées, ganglionnaires multiples, ostéo-articulaires ou neuroméningées.

En cas de positivité initiale des prélèvements, il est recommandé de vérifier la guérison microbiologique par un contrôle bactériologique avant l'arrêt du traitement et trois mois après.

Des syndromes de restauration immunitaire surviennent chez environ un quart des patients dans les trois mois suivant l'introduction concomitante d'un traitement antirétroviral et d'un traitement antituberculeux efficace (*voir plus loin*). En attendant les résultats d'un essai prospectif de l'ANRS au Cambodge, les résultats des études rétrospectives incitent néanmoins à ne pas retarder l'introduction du traitement antirétroviral au-delà de 4 semaines après le début du traitement antituberculeux.

Une mauvaise observance peut être à l'origine de rechutes et de sélection de souches multirésistantes. Tous les efforts doivent viser à éviter cette situation. Une optimisation de la prise en charge psychosociale, la mise en place de consultation de soutien ou l'aide à la prise du traitement par un tiers en cas de mauvaise adhérence prévisible peuvent contribuer à une meilleure observance, en particulier chez les patients migrants.

Bacilles tuberculeux résistants

La résistance *in vitro* à la rifampicine nécessite d'associer isoniazide, éthambutol, pyrazinamide pour une durée de 18 mois. La moxifloxacine (Izilo[®]) a toute sa place dans cette situation pour raccourcir le traitement et éviter la toxicité du pyrazinamide.

Il n'est pas possible de codifier le traitement des tuberculoses multirésistantes (définies par une résistance à au moins deux antituberculeux, dont l'isoniazide et la rifampicine). Le

choix des traitements (aminosides, nouvelles fluoroquinolones, éthionamide...) doit être décidé en milieu spécialisé et guidé par les données de l'antibiogramme. La durée du traitement recommandée est de 12 à 18 mois après la négativation bactériologique.

Interactions avec les IP et les INNTI

La rifampicine, puissant inducteur enzymatique, est contre-indiquée avec les IP/r. En effet, elle diminue leurs concentrations plasmatiques qui deviennent inférieures aux concentrations virales inhibitrices.

L'association des INNTI avec la rifampicine est à l'origine d'une baisse de leur concentration plasmatique d'environ un tiers ; l'utilisation concomitante de l'efavirenz et de la rifampicine est possible, sous réserve d'un dosage de la concentration plasmatique de l'efavirenz (avec augmentation si justifiée à 800 mg/j). En France, un essai pilote est en cours, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association antirétrovirale ténofovir-emtricitabine-efavirenz en monothérapie quotidienne, instaurée dans les trois mois suivant la mise en place d'un traitement antituberculeux classique (étude ANRS-189 BKVIR).

L'utilisation concomitante de la rifampicine et du raltégravir n'est pas recommandée compte tenu de la diminution de 60 p. 100 des concentrations de raltégravir [15]. La prescription de maraviroc à la posologie de 600 mg × 2 fois par jour est théoriquement possible, mais aucune donnée clinique n'est actuellement disponible concernant cette association [16].

La rifabutine est un inducteur moins puissant et les adaptations de posologie proposées (Tableau 15-II) tiennent compte de l'interaction réciproque, à savoir une diminution des concentrations de l'IP par l'effet inducteur de la rifabutine et un effet inhibiteur de l'IP (d'autant plus important que l'IP est associé à une faible dose de ritonavir), qui provoque une augmentation des concentrations de la rifabutine et de son métabolite, augmentant les risques d'uvéïte, d'arthralgies et de leucopénie.

Sous réserve des données de résistance et tolérance, plusieurs alternatives aux IP/r existent :

- l'efavirenz, sous réserve d'un dosage de la concentration plasmatique de l'INNTI et d'une augmentation de la posologie de la rifabutine à 450 mg/j ;
- la névirapine dont l'association à la rifabutine est possible sans modification de dose ;
- l'énfuvirtide.

En cas d'association à un IP/r, la posologie de la rifabutine doit être réduite au quart de dose (150 mg/j × 3 jours par semaine ou 1 jour sur 2), et les dosages des concentrations plasmatiques résiduelles des IP et de la rifabutine sont recommandés. Il n'y a pas de données laissant craindre une interaction significative entre le raltégravir ou le maraviroc avec la rifabutine, mais on manque de données cliniques et la prescription d'IP/r, qui reste le plus souvent associée, continue à poser un problème d'interactions.

Après vérification de l'absence de l'allèle HLA-B57*01, le recours à une trithérapie d'analogues nucléosidiques par Trizivir® est une alternative dont la puissance antirétrovirale est moindre en cas de charge virale VIH élevée : son utilisation justifie une surveillance viro-

Tableau 15-II Interactions rifabutine, IP et INNTI

Inhibiteurs de protéase ⁽¹⁾	Posologie de la rifabutine
Tout IP associé au ritonavir	150 mg × 3/sem (ou 1 jour sur 2)
INN	
Efavirenz ⁽¹⁾ , 600 mg/j	450 mg/j
Névirapine, 200 mg × 2/j	300 mg/j

(1) Le dosage de l'IP ou de l'efavirenz est recommandé.

logique rapprochée. (N.B. : la consultation du site www.hiv-druginteractions.org permet d'obtenir des données actualisées sur les interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux.)

Prophylaxie secondaire [17]

Lorsque l'observance est satisfaisante, les taux de rechute ou de réinfection sont en France trop faibles pour recommander une prophylaxie secondaire (contrairement aux pays du Sud).

Prophylaxie primaire

Deux types de mesures préventives peuvent être envisagées : la prévention de l'exposition et la chimioprophylaxie.

Prévention de l'exposition

L'application des mesures d'isolement respiratoire des patients présentant une tuberculose pulmonaire bacillifère pendant la phase de contagiosité et la surveillance des soignants et des sujets contacts (contrôle de l'intradermoréaction) sont fondamentales. Les mesures d'isolement seront levées si la recherche de BAAR à l'examen direct dans l'expectoration est négative après au minimum 15 jours de traitement.

Les personnes porteuses du VIH doivent être informées que certaines situations ou certaines activités professionnelles augmentent le risque d'exposition au bacille tuberculeux (employés dans les hôpitaux, les établissements pénitentiaires, les foyers...). Chaque situation doit être analysée au cas par cas en concertation avec le médecin du travail. En cas de risque élevé d'exposition, une surveillance clinique et radiologique annuelle doit être proposée.

Chimioprophylaxie

Plusieurs études menées dans les pays en voie de développement ont démontré, en l'absence de trithérapie antirétrovirale, l'effet protecteur d'une chimioprophylaxie sur le développement d'une tuberculose maladie chez des patients porteurs du VIH présentant une intradermoréaction à la tuberculine positive (> 5 mm d'induration). Ces résultats ne peuvent être extrapolés à la France dans la mesure où l'incidence de la maladie est beaucoup plus faible et dans un contexte d'utilisation des multithérapies qui permettent une restauration de l'immunité cellulaire satisfaisante.

S'il existe une indication théorique à traiter les sujets non vaccinés par le BCG ayant une intradermoréaction supérieure à 5 mm et les vaccinés ayant une intradermoréaction de plus de 10 mm, la faible performance de l'intradermoréaction chez le patient infecté par le VIH rend le diagnostic de tuberculose-infection latente délicat et le traitement, de ce fait, rarement effectué. La place des tests de détection d'interféron γ dans le dépistage de la tuberculose-infection latente, reconnue dans cette situation chez les sujets non VIH, fait l'objet d'études chez les patients VIH pour valider leur indication en tenant compte, de plus, du taux de lymphocytes CD4 et de l'utilisation ou non d'antirétroviraux [18].

Une prévention de la tuberculose est en revanche clairement recommandée pour toute personne atteinte par le VIH au contact d'un sujet bacillifère, quels que soient le résultat de l'intradermoréaction, le degré du déficit immunitaire et le statut vaccinal antérieur.

Quelle que soit l'indication, la chimioprophylaxie de la tuberculose ne peut être envisagée en France que chez des sujets dont on a vérifié au préalable par l'examen clinique, radiologique et microbiologique, qu'ils sont indemnes d'une tuberculose active.

La chimioprophylaxie repose sur l'isoniazide (300 mg/j) pendant 9 mois associé à la vitamine B₆ (50 mg/j). L'association isoniazide (300 mg/j) et rifampicine (600 mg/j) pendant

3 mois offrirait une durée de protection supérieure, mais pose le problème des interactions avec une trithérapie antirétrovirale comportant un IP/r ou un INNTI. L'association rifampicine-pyrazinamide (20 mg/kg/j) durant 2 mois serait plus efficace, mais son hépatotoxicité est telle qu'il est raisonnable de réserver sa prescription après contact avec un bacille tuberculeux résistant à l'isoniazide.

Du fait du risque de bécégite généralisée, le BCG reste contre-indiqué en France chez tout patient (adulte ou enfant) atteint par le VIH.

INFECTIONS À *MYCOBACTERIUM AVIUM*

Traitement curatif [19-22]

Il repose sur l'association de clarithromycine (1 g/j), d'éthambutol (15 mg/kg/j) et de rifabutine (300 mg/j). La trithérapie est maintenue 3 à 6 mois selon les résultats cliniques, microbiologiques et la restauration immunitaire. En cas d'échec, il est recommandé d'associer un traitement par amikacine (15 mg/kg/j) ou par moxifloxacine (400 mg/j), compte tenu de sa bonne activité in vitro sur les mycobactéries.

Traitement d'entretien (ou prophylaxie secondaire)

Il repose sur l'association de clarithromycine (1 g/j) et d'éthambutol (15 mg/kg/j). L'azithromycine (600 mg/j) est une alternative à la clarithromycine, qui présente l'avantage de ne pas avoir d'interaction avec les IP/r ou les INNTI. Le traitement est recommandé pour une durée minimale de 12 mois, mais ne peut être interrompu tant que persiste un déficit immunitaire.

Prophylaxie primaire

Prévention de l'exposition

M. avium est présent dans l'environnement, en particulier dans la terre, l'eau et certains aliments. Il n'y a pas de recommandation spécifique pour prévenir une contamination aérienne ou digestive. Il n'a jamais été documenté de transmission interhumaine.

Chimioprophyllaxie

Elle peut être envisagée si les CD4 sont inférieurs à 75/mm³ et en l'absence de suspicion de tuberculose (risque de sélection d'une souche résistante à la rifampicine) ou d'infection à *M. avium*. L'azithromycine est la molécule de choix (2 comprimés à 600 mg/sem). La rifabutine (300 mg/j) est une alternative théorique mais non recommandée compte tenu de ses fortes interactions avec les IP/r et les INNTI.

L'alternative à la prophylaxie est la surveillance clinique rapprochée des patients fortement immunodéprimés, qui permet de débiter précocement une thérapie curative anti-MAC dès la positivité des hémocultures spécifiques (réalisées en cas d'hyperthermie même modérée).

Arrêt et reprise des prophylaxies

L'arrêt de la prophylaxie primaire [23] est possible après une réponse durable à un traitement antirétroviral actif (CD4 > 100/mm³ depuis plus de 3 mois). La reprise de la prophylaxie est recommandée si les CD4 redeviennent inférieurs à 75/mm³.

L'arrêt du traitement d'entretien (prophylaxie secondaire) peut être envisagé après un an de traitement, chez un patient guéri cliniquement et microbiologiquement et dont le taux

de CD4 est supérieur à 100/mm³ depuis au moins 6 mois sous multithérapie [24]. Cependant, il faut prescrire à nouveau le traitement (bithérapie par clarithromycine et rifabutine ou éthambutol) si le déficit immunitaire réapparaît du fait d'un échappement au traitement ou d'une interruption thérapeutique.

INFECTIONS À CYTOMÉGALOVIRUS

Traitement curatif

Les traitements de référence sont le ganciclovir (Cymévan[®] à la dose de 10 mg/kg/j en deux perfusions intraveineuses) ou le foscarnet (Foscavir[®] à la dose de 180 mg/kg/j en deux perfusions intraveineuses lentes, avec hydratation concomitante par NaCl isotonique) jusqu'à la cicatrisation du foyer de rétinite (21 jours habituellement) ou pendant 14 jours dans les atteintes digestives hautes. Les effets indésirables hématologiques du ganciclovir (neutropénie, thrombopénie) et ceux, rénaux et digestifs, du foscarnet guident le choix entre ces deux médicaments. L'administration de ganciclovir ou de valganciclovir entraîne une augmentation des concentrations de la didanosine, justifiant une surveillance rapprochée de toxicité potentielle.

Dans le cadre des rétinites, les *traitements alternatifs* sont :

- le valganciclovir (Rovalcyte[®]) (900 mg per os 2 fois par jour), dont l'absorption digestive est augmentée par la prise au cours d'un repas riche en graisses [26] ;
- le cidofovir (Vistide[®]) (5 mg/kg/sem en perfusion intraveineuse pendant 2 semaines), associé au probénécide (Bénémidé[®]) (2 g per os 3 heures avant la perfusion, puis 1 g per os 2 heures et 8 heures après) afin de diminuer le risque de toxicité rénale [25, 26] ;
- les injections intravitréennes hebdomadaires de ganciclovir gardent une place dans des rétinites sévères ou de foyers proches de la macula ou dans les formes récidivantes. Il est alors recommandé d'associer un traitement systémique par valganciclovir (Rovalcyte[®]) (900 mg 2 fois par jour) afin d'éviter le risque de survenue de localisations oculaire controlatérale et/ou extra-oculaires de la maladie à CMV [27, 28]. Les injections intravitréennes gardent aussi leur intérêt en cas d'intolérance au valganciclovir et au cidofovir.

En cas d'*atteinte neurologique*, on peut proposer une association de ganciclovir et foscarnet ou de ganciclovir et cidofovir aux posologies classiques.

Prophylaxie secondaire

Rétinites à CMV

Une prophylaxie secondaire s'impose après tout épisode de rétinite à CMV. Plusieurs traitements sont possibles :

- traitement per os : le valganciclovir (Rovalcyte[®]) (900 mg 1 fois par jour) évite la contrainte d'un traitement intraveineux et les risques infectieux liés à la pose d'un cathéter central ; son efficacité et sa tolérance hématologique sont similaires à celles du ganciclovir IV [29] ;
- traitements parentéraux : foscarnet (120 mg/kg/j en 1 perfusion/j), ganciclovir (5 à 6 mg/kg/j 5 à 7 jours par semaine) ou cidofovir (5 mg/kg/15 j) associé au probénécide ;
- voire injections intravitréennes de ganciclovir tous les 15 jours, associées à un traitement préventif systémique par valganciclovir afin d'éviter le risque de survenue de localisations oculaire controlatérale et/ou extra-oculaires de la maladie à CMV.

Localisations extrarétiniennes

Les données d'efficacité de la prophylaxie secondaire dans ces indications sont plus limitées, ne concernent que les traitements parentéraux par ganciclovir et foscarnet et n'ont

pas été évaluées par des études randomisées. Les médicaments utilisés et leur posologie sont les mêmes que dans l'indication rétinienne.

La prophylaxie secondaire des atteintes digestives n'est pas systématique après le premier épisode, mais doit être discutée en cas de rechute après un deuxième épisode.

Les atteintes neurologiques justifient une prophylaxie systématique des rechutes par une association de ganciclovir et de foscarnet parentérale (aux doses préconisées pour la prévention des rechutes de rétinite).

L'indication d'un traitement prophylactique doit prendre en compte le statut immunovirologique du patient, en particulier la restauration immunitaire potentielle sous trithérapie anti-rétrovirale et, en cas de rétinite, la localisation du foyer par rapport à la macula et l'état de l'œil controlatéral.

Le choix du traitement dépend de la toxicité potentielle des molécules disponibles (principalement hématologique pour le ganciclovir et le valganciclovir, rénale pour le foscarnet et le cidofovir), de l'existence de diarrhée chronique et/ou de malabsorption limitant les chances d'efficacité des traitements per os, des contraintes et des risques des traitements parentéraux au long cours (nécessité de perfusion quotidienne, de cathéter central, risque infectieux et impact sur la qualité de vie) et du choix du patient.

Prévention primaire

Les personnes infectées par le VIH doivent bénéficier d'une recherche d'anticorps anti-CMV au début de leur prise en charge. Si cette recherche est négative, la séroconversion doit être recherchée annuellement chez les patients immunodéprimés ($CD4 < 200/mm^3$). En cas d'indication transfusionnelle non urgente, les patients dépourvus d'anticorps anti-CMV doivent recevoir du sang déleucocyté ou séro-CMV négatif.

Prophylaxie primaire

La prophylaxie primaire n'est pas recommandée mais il est justifié de réaliser un fond d'œil et une recherche de PCR CMV environ tous les trois mois chez les patients très immunodéprimés ($CD4 < 100/mm^3$).

Bien que l'intérêt d'un traitement préemptif chez les patients présentant des $CD4$ inférieurs à $100/mm^3$ et une positivité de la PCR CMV n'ait pas été formellement démontré [30], il apparaît raisonnable de le proposer, surtout si le titre de la PCR est élevé et/ou croît au cours du temps. On préconise alors la prise de valganciclovir $900\text{ mg} \times 2$ fois par jour pendant 14 jours, puis 900 mg/j jusqu'à la restauration d'une immunité satisfaisante ($CD4 > 150/mm^3$).

Arrêt et reprise de la prophylaxie secondaire

Une interruption de la prophylaxie secondaire est proposée aux patients dont la PCR CMV est négative, lorsque le nombre de lymphocytes $CD4$ sous trithérapie antirétrovirale est supérieur à $100/mm^3$ depuis au moins 6 mois ; il est ensuite impératif de poursuivre une surveillance régulière (fond d'œil et PCR CMV) dont la périodicité sera d'autant plus espacée que le nombre de $CD4$ sera élevé [31].

Si, lors d'un échappement aux antirétroviraux ou au décours de leur interruption, le nombre de $CD4$ redevient inférieur à $100/mm^3$, il est recommandé de réaliser une PCR CMV et, en cas de positivité, de reprendre un traitement d'attaque par valganciclovir pendant deux à trois semaines, suivi ou non d'un traitement d'entretien selon les situations individuelles (persistance d'une forte immunodépression, rechutes fréquentes, gravité de la maladie initiale...) [32].

En ce qui concerne les autres localisations de maladie à CMV, les données publiées restent limitées. Les rechutes surviennent au même niveau de déficit immunitaire que les rétinites, et les indications d'arrêt et de reprise de la prophylaxie secondaire sont théoriquement identiques.

CRYPTOCOCCOSE

Traitement curatif

La prise en charge d'une cryptococcose chez un patient infecté par le VIH nécessite la réalisation d'un bilan d'extension comprenant systématiquement une hémoculture, une ponction lombaire et une culture d'urine. En cas de méningite, la mesure de la pression d'ouverture du LCR est fortement recommandée.

Le traitement de référence des méningites et des formes disséminées repose sur l'amphotéricine B (Fungizone[®]) intraveineuse, à la posologie de 0,7 à 1 mg/kg/j, si possible associée à la flucytosine (Ancotil[®]) per os ou intraveineuse, à la posologie de 100 mg/kg/j (en 4 administrations) avec surveillance hématologique pendant 15 jours et vérification de la négativation de la culture du LCR. En effet, cette association est la plus fongicide in vivo [33] et l'utilisation de la flucytosine était associée à une fréquence accrue de stérilisation du LCR [34]. S'il existe des troubles de la conscience liés à une pression d'ouverture supérieure à 25 cmH₂O, il est recommandé d'effectuer une évacuation du LCR (ponctions éventuellement répétées, voire dérivation) [35].

Le traitement parentéral initial est relayé, si les cultures initiales sont négativées, par le fluconazole (Triflucan[®]) per os (400 à 800 mg/j en 1 prise) pendant un minimum de 8 semaines [36]. En cas d'insuffisance rénale, l'amphotéricine B liposomiale (Ambisome[®], 3 mg/kg/j) est recommandée. Les données des tests de sensibilité in vitro ne sont pas prédictives de l'évolution précoce de l'infection [37].

En cas d'atteinte pulmonaire isolée peu sévère, le fluconazole est utilisé en première intention. Dans les pneumopathies graves, le traitement est identique à celui de l'atteinte méningée.

Prophylaxie secondaire

Elle repose sur le fluconazole per os, à la posologie de 200 mg/j en 1 prise, qui s'est avéré d'une efficacité supérieure à l'itraconazole (Sporanox[®]) [38, 39]. Dans les exceptionnelles situations de moindre sensibilité ou d'intolérance au fluconazole, l'itraconazole est utilisé à la posologie de 200 mg/j en 1 prise avec surveillance des concentrations sériques. Dans ce dernier cas, le voriconazole ayant une excellente activité intrinsèque anticryptococcique peut également être proposé. En cas de résistance aux azolés, on utilise l'amphotéricine B, par voie IV, à la posologie de 1 mg/kg 1 à 3 fois par semaine [36].

Prophylaxie primaire

Dans le contexte français, il n'est pas recommandé de réaliser de prophylaxie primaire.

Arrêt et reprise de la prophylaxie secondaire

Il est possible d'interrompre le traitement d'entretien lorsque le taux de lymphocytes CD4 est supérieur à 200/mm³ depuis plus de 6 mois sous antirétroviraux efficaces [40-42] et lorsque les critères suivants sont réunis [43] :

- négativation des cultures au décours du traitement d'attaque ;
- durée totale de traitement (curatif et d'entretien) d'au moins 6 mois ;
- absence de symptômes de cryptococcose ;
- persistance d'un taux faible et stable ou négativation de l'antigénémie cryptococcique en utilisant la même technique de détection.

La réalisation d'une ponction lombaire au-delà de 3 mois de suivi, pour s'assurer de la stérilisation du LCR et de la négativation de l'antigène cryptococcique, n'est pas recommandée lorsque tous les autres critères sont réunis.

Il faut penser à réintroduire la prévention si le déficit immunitaire réapparaît du fait d'un échappement au traitement ou d'une interruption thérapeutique. En effet, un taux de CD4 inférieur à 100/mm³ est associé à un risque relatif de 5,5 de rechute de la cryptococcose [43].

INFECTIONS À *CANDIDA*

Traitement curatif [44]

Les premiers épisodes de candidose buccale sont traités par antifongiques en bains de bouche : nystatine (Mycostatine[®] ovules), miconazole (gel buccal Daktarin[®]), amphotéricine B (Fungizone[®] suspension). Une nouvelle formulation du miconazole (Loramyc[®] 50 mg) en comprimé muco-adhésif à appliquer sur la gencive une fois par jour pendant 7 à 14 jours s'est également montré efficace et représente une alternative possible. Dans les formes sévères ou à rechutes fréquentes, on utilise le fluconazole (Triflucan[®]) 100 mg/j le premier jour, puis 50 mg/j en 1 prise, ou l'itraconazole en solution (Sporanox[®]) 200 mg/j jusqu'à la disparition des signes cliniques (7 à 10 jours) [45]. Le kétoconazole (Nizoral[®]), moins efficace et moins bien toléré, est déconseillé.

Une candidose vaginale sera traitée localement par des ovules gynécologiques d'azolés (miconazole, nystatine, éconazole...), avec recours, en cas de récives multiples, au fluconazole per os en une prise hebdomadaire.

Une candidose œsophagienne nécessite un traitement de première intention par le fluconazole per os à la dose de 200 mg le premier jour, puis 100 mg/j, éventuellement augmentée à 400 mg en cas d'échec clinique. L'itraconazole, 200 mg/j en gélules ou en solution, l'amphotéricine B (0,3 à 0,6 mg/kg/j, sous forme liposomale en cas d'insuffisance rénale) sont des traitements de deuxième intention. D'autres antifongiques, tels la caspofungine (Cancidas[®]), le voriconazole (Vfend[®]) ou le posaconazole (Noxafil[®]), peuvent être utilisés en cas d'échec clinique ou selon les données de l'antifongigramme, mais les deux premiers ne disposent pas d'une AMM dans ce cadre [46, 47].

Prophylaxie secondaire

La prévention la plus efficace des rechutes est la reconstitution immunitaire induite par le traitement antirétroviral.

Si la prévention secondaire n'est pas recommandée en première intention, elle peut être néanmoins discutée en cas de candidose œsophagienne multirécidivante. Le fluconazole (100 à 200 mg/j) est alors le traitement de référence. L'alternative est l'itraconazole en solution (200 mg/j) à jeun.

Prophylaxie primaire

Elle n'est pas recommandée.

Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses entre les azolés et les autres molécules utilisées au cours de l'infection par le VIH doivent être prises en compte, d'autant qu'elles peuvent concourir à la fréquence des échecs cliniques liés à une résistance acquise de *Candida albicans* aux azolés.

Une augmentation des concentrations de l'itraconazole, métabolisé par le CYP3A, est prévisible en cas de co-prescription avec un IP/r [48]. À l'inverse, compte tenu du pouvoir

inducteur des INNTI, le risque de voir diminuer les concentrations des azolés est réel en cas de co-prescription avec un INNTI et leur association n'est donc pas recommandée.

L'interaction voriconazole et antirétroviraux est bien documentée. L'efavirenz diminue de plus de 50 p. 100 les concentrations de voriconazole et celui-ci augmente les concentrations d'efavirenz, justifiant une posologie de 400 mg 2 fois par jour de voriconazole et une adaptation de la posologie de l'efavirenz en fonction des résultats des dosages [49-51]. L'interaction voriconazole-ritonavir est complexe et des études complémentaires sont nécessaires pour définir une posologie optimale de voriconazole. Outre l'abaissement des concentrations plasmatiques liées aux interactions, le risque de résistance aux azolés est augmenté par les traitements antifongiques prolongés, la prophylaxie de la pneumocystose par cotrimoxazole et un taux de CD4 inférieur à 100/mm³ [52].

LEISHMANIOSE VISCÉRALE

Il est recommandé d'utiliser en première intention l'amphotéricine B classique (Fungizone[®]) ou liposomiale (Ambisome[®]), mieux tolérée, vraisemblablement plus efficace [53], mais d'un coût nettement supérieur ; les modalités optimales d'utilisation ne sont pas parfaitement définies [54-56] :

- pour la Fungizone[®] : 0,7 mg/kg/j pendant 28 jours ou 1 mg/kg tous les 2 jours pendant 4 à 8 semaines, avec un apport hydrosodé suffisant et une surveillance de la fonction rénale ;
- pour l'Ambisome[®] : 10 administrations de 3-4 mg/kg (J1 à J5, puis J10, J17, J24, J31 et J38, dose cumulée de 30-40 mg/kg).

Au décours du traitement d'attaque, la poursuite d'un traitement d'entretien est recommandée en cas de persistance de l'immunodépression, avec un suivi microbiologique rigoureux (leucoconcentration, biologie moléculaire) [54, 55] ; la prescription bimensuelle d'amphotéricine B ou de son dérivé liposomal, voire de pentamidine (Pentacarinat[®], 2 mg/kg/j IM ou IV) est usuelle [57].

On dispose aujourd'hui d'une alternative orale qui a été évaluée au cours de l'infection par le VIH : la miltéfosine (disponible en ATU nominative), prescrite en traitement d'attaque à la posologie de 100 mg/j pendant 28 jours. Une réponse initiale est observée dans 64 p. 100 des cas avec rémission parasitologique dans 43 p. 100 des cas [58]. Cependant, une étude réalisée en Éthiopie a montré une moindre efficacité, mais une meilleure tolérance de la miltéfosine par rapport aux dérivés de l'antimoine (glucantime) chez les patients infectés par le VIH [59]. Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs modérés.

Bien qu'il n'y ait pas à ce jour suffisamment de données documentant précisément la possibilité d'arrêter la prophylaxie secondaire, il semble possible de l'interrompre si les CD4 sont supérieurs à 200/mm³ de manière stable (pas de consensus sur une durée minimale) en l'absence de signe clinique ou biologique d'évolutivité [60]. La recherche de leishmanie par PCR dans le sang paraît dans ce cadre un élément décisionnel important puisque, dans une série récemment publiée (27 patients dont 16 rechutent), la valeur prédictive négative de la PCR vis-à-vis d'une récurrence s'est avérée de 100 p. 100 alors que la PCR était positive au cours de toutes les rechutes [61].

MYCOSES ENDÉMIQUES

Histoplasmosse

Les régions de forte endémie sont les États-Unis (Ohio, Mississipi), les Caraïbes (Haïti, Antilles) et l'Amérique latine. Il existe quelques foyers en Afrique équatoriale et en Asie du

Sud-Est. Chez le patient infecté par le VIH, l'infection à *Histoplasma capsulatum* est disséminée dans 95 p. 100 des cas et classant Sida.

Traitement d'attaque [62, 63]

Dans les formes sévères, l'amphotéricine B liposomiale (3 mg/kg/j) doit être utilisée en première intention pendant 1 à 2 semaines. Son efficacité globale est supérieure à celle de l'amphotéricine B désoxycholate (88 versus 64 p. 100) avec une moindre fréquence de décès (2 versus 13 p. 100) et une moindre néphrotoxicité (9 versus 37 p. 100) [64]. Un relais oral par itraconazole (Sporanox®, à raison de 200 mg × 3/j pendant 3 jours, puis 200 mg × 2/j pendant au moins 1 an) doit ensuite être institué.

Dans les formes non sévères, la prescription d'itraconazole (600 mg/j pendant 3 jours, puis 400 mg/j pendant au moins 1 an) s'accompagne d'une réponse favorable dans 85 p. 100 des cas [65]. La surveillance des taux sériques d'itraconazole est obligatoire, notamment quand on suspecte une interférence médicamenteuse, en particulier avec l'efavirenz [66]. Le fluconazole n'est pas recommandé en raison de sa moindre activité antifongique intrinsèque [67] et de la survenue de souches résistantes sous traitement. Il en est de même pour les nouveaux antifongiques azolés (voriconazole et posaconazole) pour lesquels on ne dispose pas d'information thérapeutique suffisante dans la littérature.

Traitement d'entretien (prophylaxie secondaire)

L'itraconazole (200 mg/j) est le traitement d'entretien, poursuivi à vie en cas d'immuno-dépression persistante ou de rechute malgré un traitement approprié. Le traitement d'entretien par l'itraconazole peut être interrompu quand celui-ci est prescrit depuis au moins un an, que la négativité des hémocultures a été obtenue, que les patients sont traités par anti-rétroviraux depuis au moins six mois et que les CD4 sont supérieurs 150/mm³ depuis au moins six mois [68]. Aucune prophylaxie primaire n'est recommandée en France.

Coccidioïdomycose [63]

Coccidioides immitis est présent dans le sol des régions semi-arides ou désertiques du continent américain (Texas, Californie, Arizona, Amérique centrale et nord de l'Amérique du Sud). Près de 80 p. 100 des patients infectés par le VIH ont une atteinte pulmonaire, les autres présentent une forme extrapulmonaire qui est une infection classant Sida.

Traitement

Dans les formes pulmonaires non compliquées ou les formes disséminées non méningées, le traitement repose sur un azolé (fluconazole ou itraconazole à 400 mg/j et, plus récemment, posaconazole [Noxafil®] à 800 mg/j), puis un traitement d'entretien. Dans les atteintes pulmonaires diffuses, l'amphotéricine B (0,5 à 0,7 mg/kg) est utilisée jusqu'à amélioration, avec relais par un azolé.

En cas d'atteinte méningée, le traitement comporte du fluconazole (400 mg/j) auquel certains associent systématiquement de l'amphotéricine B intrathécale (à doses progressives) : les ponctions lombaires peuvent être de quotidiennes à hebdomadaires. Le traitement chirurgical est indispensable dans les localisations ostéo-articulaires.

Paracoccidioïdomycose [63]

Paracoccidioides brasiliensis est endémique en Amérique du Sud et centrale à l'exception de la Guyane, des Antilles et du Chili. La paracoccidioïdomycose reste cependant rare au cours de l'infection par le VIH

Traitement

Le traitement n'est pas consensuel. Il est proposé de traiter les formes sévères par amphotéricine B et de prendre le relais par l'itraconazole à 200 mg/j. La prophylaxie de la pneumocystose par le cotrimoxazole ou un traitement par le fluconazole prévient l'apparition de la paracoccidioïdomycose.

Blastomycose [63]

Blastomyces dermatitidis est un champignon dont la distribution géographique est à peu près superposable à celle d'*H. capsulatum*. La blastomycose reste rare chez les patients infectés par le VIH.

Traitement

Chez le patient infecté par le VIH, l'amphotéricine B (0,7 à 1 mg/kg/j), jusqu'à une dose totale de 1,5 à 2 g, semble efficace. Un relais est ensuite pris par l'itraconazole. Dans les formes non sévères, l'itraconazole est utilisé en première intention. Le fluconazole est préconisé en cas d'atteinte méningée.

Pénicilliose [63]

Penicillium marneffe est un champignon endémique dans toute l'Asie du Sud-Est, le Sud de la Chine et l'est de l'Inde. La fréquence de la pénicilliose a augmenté avec l'épidémie d'infection par le VIH et est devenue la troisième infection opportuniste après la tuberculose et la cryptococcose dans certaines régions où elle atteint jusqu'à 15 à 20 p. 100 des patients infectés par le VIH. Malgré une prise en charge adaptée, la mortalité de la pénicilliose reste de 20 p. 100.

Traitement

Le traitement recommandé chez le patient infecté par le VIH est l'amphotéricine B (0,6 mg/kg/j) pendant 15 jours, puis l'itraconazole (200 mg × 2 fois par jour) pendant 10 semaines. Un traitement d'entretien par itraconazole (200 mg/j) doit ensuite être institué.

L'itraconazole s'est avéré efficace en prophylaxie primaire de l'infection à *P. marneffe* dans les zones d'endémie.

PARASIToses INTESTINALES

Cryptosporidiose

Il n'existe aucun traitement d'efficacité indiscutable dans les infections à *Cryptosporidium parvum* et un traitement antirétroviral efficace constitue donc aujourd'hui le principal traitement de ces infections [69]. L'efficacité, bien que limitée, de la nitazoxanide (Alinia®) permet à cette molécule de disposer d'une ATU nominative dans cette indication : l'administration d'au minimum 1 g × 2 fois par jour pendant au moins 2 semaines semble nécessaire [70]. En cas d'inefficacité ou d'intolérance, on peut proposer la paromomycine (Humatin®), également disponible en ATU nominative [71]. On ne peut pas établir de recommandation de prophylaxie primaire.

Isosporose

Le cotrimoxazole (SMX-TMP) est le traitement de référence de l'infection à *Isospora belli* à la posologie de 160 mg/800 mg × 4 fois par jour pendant 10 jours. Un traitement d'entretien

par cotrimoxazole (SMX-TMP 160 mg/800 mg × 3 fois par semaine) est nécessaire pour prévenir les rechutes tant que persiste l'immunodépression. En cas d'allergie au cotrimoxazole, la ciprofloxacine (500 mg × 2 fois par jour pendant 7 jours, puis 500 mg × 3 fois par semaine en entretien) peut être utilisée avec une bonne efficacité [72]. La pyriméthamine (Malocide®) à la posologie de 75 mg/j (associée à 10 mg/j d'acide folinique) pendant 14 jours peut être également proposée comme alternative. Certains patients présentent cependant des infections rebelles malgré ces traitements, avec la nécessité de combiner ces molécules de façon prolongée [73].

Microsporidiose

En cas d'infection à *Encephalitozoon intestinalis*, l'albendazole (Zentel®) à la posologie de 400 mg × 2 fois par jour pendant 3 semaines est efficace [74]. Un traitement d'entretien ne semble pas nécessaire. En cas d'infection à *Enterocytozoon bieneusi*, la fumagilline (Flisint®) à raison de 20 mg × 3 fois par jour pendant 14 jours est le seul traitement ayant démontré son efficacité [75a]. Ce traitement s'accompagne cependant d'une toxicité hématologique (thrombopénie, neutropénie) qui, même si elle est réversible, doit être systématiquement surveillée avec attention.

Anguillulose

Le traitement actuel de l'infection à *Strongyloides stercoralis* est l'ivermectine (Mectizan®, Stromectol®) préconisée à raison de 200 µg/kg 1 fois par jour pendant 2 jours consécutifs avec une seconde cure 15 jours plus tard [75b].

INFECTIONS À HERPES VIRIDÆ

Herpès simplex virus (HSV) [76]

Traitement curatif

Lorsque les CD4 sont supérieurs à 200/mm³, on préconise le valaciclovir (Zélitrex®, 500 mg à 1 g × 2 fois par jour), voire dans des formes particulièrement sévères, l'aciclovir intraveineux (Zovirax®, 5 à 10 mg/kg toutes les 8 heures) pendant 8 jours.

Lorsque les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 200/mm³, on utilise préférentiellement l'aciclovir IV ; le recours au valaciclovir est licite dans les formes cutanéomuqueuses non sévères et vues tôt.

En cas d'HSV résistant à l'aciclovir (résistance croisée avec le ganciclovir), le traitement fait appel au foscarnet (Foscavir®) intraveineux à la posologie de 90 mg/kg toutes les 12 heures (avec hyperhydratation, posologie à adapter à la fonction rénale) pendant au moins 10 à 14 jours.

Prophylaxie secondaire

La prévention des récurrences est indiquée en cas de lésions herpétiques sévères (herpès génital géant invalidant chez un patient ayant des CD4 inférieurs à 100/mm³), d'herpès chronique ou fréquemment récidivant (> 4 à 6 épisodes par an). Cette prophylaxie secondaire fait appel au valaciclovir per os (1 g/j en une ou deux prises). Cette prophylaxie peut être poursuivie de manière prolongée si elle apporte un bénéfice.

Le risque de sélectionner des souches d'HSV résistantes à l'aciclovir (estimé cependant à moins de 5 p. 100) doit être pris en compte dans la décision d'initier cette prophylaxie secondaire.

Prophylaxie primaire

Elle n'est recommandée dans aucune situation.

Virus varicelle-zona [77]

Traitement curatif

Chez les patients ayant un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm³, le traitement d'une varicelle ou d'un zona fait appel à l'aciclovir (Zovirax®) intraveineux à la posologie de 10 mg/kg toutes les 8 heures pendant 10 jours. Dans les atteintes viscérales, principalement neurologiques, la posologie est de 15 mg/kg toutes les 8 heures et la durée du traitement doit être prolongée (jusqu'à 21 jours voire plus). Le traitement ou le relais précoce, per os, par le valaciclovir (Zélitrex®, 1 g toutes les 8 heures) n'est envisageable chez ces patients qu'en cas de manifestations peu sévères et de réelles difficultés de mise en place ou de maintien d'une voie veineuse, et son efficacité clinique doit être réévalué précocement.

Lorsque le taux de lymphocytes CD4 est supérieur à 200/mm³, le traitement par valaciclovir oral à la posologie de 1 g × 3 fois par jour pour une durée de 10 jours est possible, d'emblée ou en relais précoce d'un traitement intraveineux.

Prophylaxie secondaire

Elle n'est pas recommandée, y compris chez les patients très immunodéprimés (CD4 < 100/mm³). Le risque de récurrence diminue avec la restauration immunitaire sous traitement antirétroviral, la prise en charge des récurrences se faisant, dans l'intervalle, par un traitement au cas par cas des épisodes de zona.

Prophylaxie primaire

Chez les sujets sans antécédent de varicelle, qui ont eu un contact proche avec une personne atteinte de varicelle ou de zona, trois stratégies peuvent se discuter en fonction de l'état d'immunodépression et du type d'exposition :

- l'administration préventive de valaciclovir à la posologie curative habituelle pendant 2 semaines. La réalisation immédiate d'une sérologie VZV permettrait d'arrêter la prophylaxie en cas de positivité de celle-ci. Il n'existe cependant aucune étude pour valider cette stratégie ;

- la surveillance clinique, pour détecter les premiers signes de varicelle (ou de zona) et la mise en route au plus tôt d'un traitement par aciclovir ou valaciclovir, si les critères d'indication sont réunis.

- l'administration d'immunoglobulines spécifiques anti-VZV (Varitect®, disponibles en ATU nominative) administrées dans les meilleurs délais et au maximum dans les 4 jours qui suivent le contact.

Le vaccin varicelleux vivant (Varilrix®) est contre-indiqué chez les sujets porteurs du VIH.

LEUCO-ENCÉPHALITE MULTIFOCALE PROGRESSIVE

La leuco-encéphalite multifocale progressive (LEMP), affection démyélinisante du système nerveux central (SNC), consécutive à l'infection lytique des oligodendrocytes par le virus JC, survient principalement au cours d'infections par le VIH non contrôlées (environ 75 nouveaux cas par an en France), et majoritairement chez des patients non traités, voire non dépistés. Dans un contexte clinique et neuroradiologique évocateur, la détection du

génomique du virus JC dans le LCR par PCR est la procédure de choix pour retenir le diagnostic de LEMP [78, 79]. Mais la sensibilité de cette technique reste inférieure à 75 p. 100 notamment au début de la phase clinique, ce qui impose parfois de renouveler le prélèvement au cours des semaines suivantes. L'existence confirmée d'authentiques LEMP à PCR virus JC négative, dont la prévalence a plutôt tendance à augmenter, notamment en cas de multithérapie antirétrovirale préalable [78], doit conduire à ne retenir l'indication d'une biopsie cérébrale qu'après recueil d'un avis spécialisé (neurologie et/ou neuroradiologie).

Aucun traitement antiviral à visée anti-virus JC n'est efficace contre la progression de la LEMP [79]. Selon une méta-analyse récente, aucun bénéfice vital ou fonctionnel ne peut être attribué au cidofovir, dernier en date de ces agents antiviraux, qui ne doit plus être proposé au cours des LEMP associées à l'infection par le VIH [80].

Chez les patients infectés par le VIH atteints de LEMP, les multithérapies antirétrovirales constituent à l'heure actuelle la seule option thérapeutique ayant démontré une amélioration significative du pronostic vital avec un taux de survie à un an qui s'est stabilisé autour de 50 p. 100 alors qu'il n'est que de 15 p. 100 dans l'histoire naturelle de la LEMP (*in* [79]). Encore près de deux survivants sur trois présentent des séquelles responsables d'incapacités fonctionnelles sévères, liées à l'irréversibilité des lésions cérébrales constituées dès la phase initiale de la maladie et non à la persistance d'une infection active par le virus JC [79].

Pour limiter les risques d'évolution péjorative vitale ou fonctionnelle, il est donc recommandé de recourir à une stratégie thérapeutique répondant à une triple exigence :

- initiation (ou optimisation) la plus précoce possible du traitement antirétroviral après le début des signes cliniques de LEMP, y compris dans les cas où une incertitude diagnostique persiste ;

- intensification du traitement antirétroviral dans le but d'optimiser la restauration des défenses immunitaires spécifiques anti-virus JC. Ce concept d'immuno-intervention vient d'être conforté dans un essai ouvert d'intensification précoce (ANRS 125), fondée sur une pentathérapie optimisée incluant l'enfuvirtide. Dans cette étude, le taux de survie à un an atteint 75 p. 100, mais le retour à l'autonomie n'est effectif que chez 29 p. 100 des survivants [81]. L'utilisation du raltégravir ou du maraviroc peut aussi être envisagée ;

- utilisation privilégiée de combinaisons incluant des antirétroviraux neuro-actifs, caractérisés par un score élevé de pénétration-efficacité dans le SNC (Tableau 15-III) [82], ainsi que le suggère une récente étude de cohorte [83].

Une réaction inflammatoire, caractérisée par une prise de contraste périlésionnelle (et parfois un effet de masse) sur l'imagerie cérébrale et inconstamment marquée par une aggravation clinique paradoxale, est observée chez environ 15 p. 100 des patients au cours des semaines qui suivent l'induction du traitement antirétroviral [84]. Bien que des cas d'évolution fatale aient été rapportés [85], ces formes inflammatoires ont habituellement un bon pronostic [86], à tel point que le recours aux corticostéroïdes ne devrait être envisagé dans ce contexte qu'en cas de risque d'engagement cérébral.

Tableau 15-III Score CHARTER de pénétration-efficacité des antirétroviraux dans le SNC [82].

Classe	1 (élevé)	0,5	0 (bas)
INTI	Abacavir, emtricitabine, zidovudine	Stavudine, lamivudine	Didanosine, ténofovir
INNTI	Névirapine	Efavirenz	
IP	Indinavir/r, lopinavir/r	Atazanavir, atazanavir/r, darunavir/r, fosamprénavir/r	Nelfinavir, saquinavir/r, tipranavir/r
			Enfuvirtide

Pas encore de données pour le raltégravir et le maraviroc.

SYNDROME INFLAMMATOIRE DE RESTAURATION IMMUNITAIRE

(IRIS selon la terminologie anglo-saxonne)

Définition et diagnostic

Au cours de l'infection par le VIH, les antirétroviraux permettent une reconstitution, au moins partielle, des réponses immunes à l'origine d'une diminution de la fréquence des infections opportunistes. Cette reconstitution immunitaire peut cependant être excessive et entraîner des manifestations pathologiques qui sont regroupées sous le terme d'IRIS [87, 88]. La physiopathologie diffère selon les agents infectieux ; cependant, le mécanisme suspecté est la circulation de cellules T mémoires spécifiques vers les sites de l'infection avec une réponse explosive T CD4 T_H1 au cours des infections mycobactériennes et fongiques [89] et une réponse T CD8 au cours des infections à Herpes viridae ou à virus JC [88, 90]. Le polymorphisme du complexe majeur d'histocompatibilité pourrait jouer un rôle central [88].

De façon schématique, on peut distinguer trois formes d'IRIS :

– *forme paradoxale* : dans le cas d'une infection opportuniste révélant l'infection par le VIH, le traitement initial de l'infection opportuniste permet l'amélioration des symptômes, mais les antirétroviraux introduits secondairement peuvent être à l'origine de manifestations inflammatoires liées à la réponse immunitaire vis-à-vis de fragments antigéniques de l'agent pathogène ;

– *forme infectieuse* : après l'initiation des antirétroviraux chez un patient asymptomatique, la reconstitution d'une réponse immunitaire dirigée contre un agent infectieux quiescent mais viable peut démasquer une infection jusqu'alors latente. Le diagnostic de l'infection opportuniste est alors porté alors que le nombre de CD4 est élevé, à un seuil où cette infection n'est habituellement pas observée ;

– *forme auto-immune* : l'apparition ou l'exacerbation de pathologies inflammatoires ou auto-immunes peut être observée après le début des antirétroviraux.

Les manifestations de l'IRIS sont diverses et dépendent du pathogène impliqué. Actuellement, il s'agit d'un diagnostic d'élimination qui repose sur des critères hétérogènes (voir Encadré) et qui reste difficile. Le développement en routine d'une quantification de la réponse immunitaire spécifique au moment des symptômes d'IRIS pourrait avoir une réelle utilité.

Critères diagnostiques de l'IRIS [87, 88, 90]

- Apparition de manifestations cliniques après l'introduction d'un traitement antirétroviral efficace (diminution de l'ARN VIH > 1 log copies/ml).
- Augmentation des CD4 habituelle, mais non constante.
- Manifestations inflammatoires atypiques.
- Manifestations non expliquées par :
 - une infection nouvellement acquise ;
 - un échec du traitement d'une infection préalablement identifiée (résistance, inobservance) ;
 - un effet indésirable des traitements ;
 - une autre cause.

Aspects cliniques

De très nombreux agents infectieux ont été associés à la survenue d'un IRIS, cependant, en raison des limites des critères diagnostiques, certaines de ces causes restent controversées [90]. Les principaux agents infectieux associés au IRIS sont les suivants :

– *Mycobacterium tuberculosis* est l'agent infectieux le plus fréquemment à l'origine d'IRIS. La fréquence d'IRIS varie de 25 à 43 p. 100 selon les principales études [91]. Parmi 201 cas rapportés dans la littérature, les symptômes sont survenus en médiane 3 semaines après l'introduction du traitement antirétroviral chez des patients qui étaient traités efficacement pour une tuberculose. Les principales manifestations cliniques étaient l'apparition ou l'augmentation de taille d'adénopathies (63 p. 100), la réapparition d'une fièvre (39 p. 100), l'apparition ou l'aggravation d'infiltrats pulmonaires ou d'épanchement pleuraux (27 p. 100) [91]. Des complications graves (tuberculome intracrânien expansif, adénopathies compressives...) sont rapportées dans 10 p. 100 des cas [91]. Les examens microbiologiques retrouvent parfois la présence de BAAR à l'examen direct mais les cultures restent négatives. La survenue d'IRIS révélant des tuberculoses paucisymptomatiques et non diagnostiquées lors de l'introduction du traitement antirétroviral a été estimée à 2 p. 100 chez des patients originaires de zone de forte endémie tuberculeuse [92], ce qui pourrait être l'un des éléments expliquant la surmortalité précoce observée dans les cohortes de patients traités par antirétroviraux dans les pays à ressources limitées ;

– *Mycobacterium avium* complexe. La fréquence d'IRIS a été estimée à 3,5 p. 100 chez des patients débutant un traitement antirétroviral ayant des CD4 inférieurs à 100/mm³ [90]. Parmi les 104 cas rapportés dans la littérature, les symptômes sont survenus en médiane 4 semaines après l'introduction du traitement antirétroviral chez des patients initialement asymptomatiques. Les principales manifestations cliniques étaient l'apparition d'adénopathies (69 p. 100), de lésions pulmonaires (19 p. 100) et de lésions abcédées localisées [93]. Le diagnostic repose sur la culture des différents prélèvements, mais les hémocultures le plus souvent négatives traduisaient le caractère localisé de l'infection. Les CD4 étaient en médiane à 140/mm³, ce qui est inhabituellement élevé dans le cadre des infections à mycobactéries atypiques chez un patient au stade Sida [93] ;

– *Cryptococcus neoformans*. La fréquence de l'IRIS varie de 8 à 31 p. 100 selon les études [87, 88, 90, 94]. Parmi les 55 cas rapportés, les manifestations sont survenues en médiane 4 mois après l'introduction du traitement antirétroviral chez des patients qui étaient traités efficacement pour une cryptococcose. Les principales manifestations cliniques étaient l'apparition de méningites aseptiques (64 p. 100), de fièvre (38 p. 100) et d'adénopathies nécrotiques souvent médiastinales ou superficielles (22 p. 100) [87, 88, 90]. L'existence d'IRIS démasquant des infections asymptomatiques à *Cryptococcus neoformans*, en particulier avec des méningites inhabituellement inflammatoires, a été rapportée avec une moindre fréquence [87, 88, 90] ;

– cytomégalovirus (CMV). La fréquence d'IRIS varie de 38 à 63 p. 100 selon les études [87, 88, 90]. Des uvéites inflammatoires sont décrites en médiane 6 mois après l'introduction des traitements antirétroviraux chez des patients traités pour une rétinite à CMV [87, 88, 90].

Facteurs de risque

Des études rétrospectives, concernant le plus souvent l'IRIS au cours de la tuberculose, ont permis d'identifier certains facteurs de risque de survenue d'un IRIS :

- immunodépression initiale (CD4 < 100/mm³) [88, 95, 96] ;
- dissémination de l'infection opportuniste [94, 97] ;
- début précoce des antirétroviraux (< 4 ou 6 semaines) après le début du traitement d'une infection opportuniste [94, 95].

Par ailleurs certains paramètres pourraient être associés à l'IRIS, lors la survenue des symptômes, et pourraient donc aider au diagnostic, ils restent cependant controversés :

- conversion de l>IDR à la tuberculine au cours des IRIS associés à la tuberculose [91] ;
- augmentation du pourcentage de CD4 ou du rapport CD4/CD8 après mise sous antirétroviraux [97] ;
- baisse rapide de la charge virale VIH (> 2,5 log copies/ml) [96].

Aspects thérapeutiques

Des données rétrospectives pour les IRIS associés à la tuberculose et aux mycoses profondes (cryptococcose, pneumocystose, histoplasmosse) mettent en évidence que l'IRIS peut évoluer favorablement sans modification thérapeutique dans 30 à 45 p. 100 des cas [90, 91, 94]. La mortalité liée aux IRIS semble rare au cours de la tuberculose, mais atteint 30 p. 100 au cours de la cryptococcose [94]. Cependant, malgré cette mortalité initiale, l'évolution à long terme des patients ayant présenté un IRIS n'est pas différente des patients qui sont restés asymptomatiques après le début des antirétroviraux [98].

Traitement curatif

La principale difficulté de la prise en charge de l'IRIS est d'établir un diagnostic de certitude sans investigations excessives. Une fois le diagnostic confirmé, l'hétérogénéité des présentations cliniques et l'absence d'études cliniques rendent difficile l'établissement de recommandations thérapeutiques.

On peut proposer les recommandations suivantes, bien qu'elles n'aient pas fait l'objet d'études cliniques :

- poursuite des antirétroviraux, sauf si l'IRIS menace le pronostic vital ;
- poursuite ou initiation du traitement spécifique de l'agent infectieux à l'origine de l'IRIS ;
- en fonction de chaque situation clinique, on peut discuter :
 - l'abstention thérapeutique ou un traitement symptomatique (antalgique, antipyrétique) ;
 - un anti-inflammatoire non stéroïdien, mais on dispose de très peu d'expérience clinique ;
 - la corticothérapie, qui est le traitement le plus utilisé. Les indications, posologies et durée de traitement sont à discuter en fonction de chaque situation clinique. Une posologie de 0,5 à 2 mg/kg/j (selon la sévérité des symptômes) de prednisone pendant 2 semaines, puis diminuée progressivement est recommandée pour les IRIS associés aux infections mycobactériennes et fongiques et est en cours d'évaluation clinique. On pèsera le risque d'infections opportunistes, en particulier à CMV, lors d'une corticothérapie chez les patients les plus immunodéprimés. Le rapport bénéfices/risques de la corticothérapie est d'autant plus important à étudier que l'évolution des IRIS est favorable dans un tiers des cas sans aucune modification thérapeutique.

Traitement préventif

La prévention de l'IRIS repose avant tout sur la recherche systématique et le traitement précoce d'une infection opportuniste paucisymptomatique (mycobactériose, cryptococcose, et infection à CMV) chez les patients profondément immunodéprimés avant l'introduction des antirétroviraux.

Malgré les difficultés dans la conduite diagnostique et thérapeutique et les complications potentielles liées à la survenue de l'IRIS, la prévention de cette pathologie, dont l'évolution est parfois spontanément favorable, ne doit pas faire perdre de vue l'apport considérable des antirétroviraux en termes de diminution de la mortalité initiale des patients très immunodéprimés.

INFECTIONS SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES

Ces dernières années ont été marquées par une recrudescence d'IST comme la syphilis, les gonococcies et plus récemment la lymphogranulomatose vénérienne rectale [99-101]. Les patients infectés par le VIH, majoritairement homosexuels masculins, représentent 30 p. 100 (gonococcies), 50 p. 100 (syphilis) et 90 p. 100 (LGV) des sujets atteints. Les praticiens doivent être sensibilisés à la reconnaissance des symptômes cliniques de ces affec-

tions. Dans ce contexte, le risque important de transmission du VIH (multiplication du risque de 2 à 8 en cas de lésions génitales) renforce la nécessité de campagnes de prévention et de dépistage.

La transmission persistante de ces IST au sein des patients infectés par le VIH confirme le relâchement de la prévention des comportements sexuels à risque.

Cela justifie également de proposer systématiquement une sérologie VIH devant une IST diagnostiquée chez un sujet de statut sérologique VIH non déterminé récemment.

Syphilis

Le dépistage de la syphilis est recommandé au décours de toute exposition sexuelle à risque de transmission et de façon régulière (au minimum annuel) chez les sujets ayant des partenaires sexuels multiples afin de pouvoir les traiter à un stade précoce. La syphilis est classée en syphilis précoce (datant de moins de 1 an, qu'il s'agisse d'une forme primaire, secondaire ou latente précoce) et syphilis tardive (sérologie datant de plus d'un an ou sans antériorité, regroupant syphilis tertiaire avec ou sans neurosyphilis, et syphilis latente tardive). Le ou les partenaires doivent également être examinés dans la mesure du possible. L'infection par le VIH a peu d'impact sur la présentation clinique de la syphilis précoce en dehors de la présence plus fréquente d'ulcères multiples dans la syphilis primaire et d'une fréquence plus élevée de chancres génitaux dans les syphilis secondaires.

L'interprétation des tests sérologiques est identique, que les patients soient infectés ou non par le VIH, mais il faut signaler la possibilité de faux VDRL positif au cours de l'infection par le VIH, pouvant justifier la réalisation séquentielle de plusieurs tests tréponémiques TPHA ou TPPA, ELISA, FTA-Abs, Western-blot.

On observe habituellement sous traitement chez les sujets porteurs du VIH une diminution d'un facteur 4 (2 dilutions ; par exemple, 1/64 à 1/16) du VDRL en 6 à 12 mois. L'absence de décroissance des titres sérologiques ou l'apparition de signes cliniques spécifiques doivent faire évoquer un échec du premier traitement ou, le plus souvent, une nouvelle contamination ; un retraitement est alors fortement recommandé. Des tests sérologiques négatifs en présence de signes cliniques évocateurs d'une syphilis récente (chancre) doivent être recontrôlés compte tenu du décalage d'environ 10 jours entre l'apparition du chancre et la positivité des tests. Dans ce cas, on peut s'aider de l'examen au microscope à fond noir ou du FTA-Abs, en cas de positivité, pour traiter précocement.

La pratique d'une ponction lombaire au cours d'une syphilis précoce n'est recommandée que devant une suspicion d'échec thérapeutique ou la présence de signes ophtalmologiques (uvéite, rétinite) ou neurologiques centraux (paralysie d'une paire crânienne, signes de localisation ou syndrome confusionnel). L'infection par le VIH ne justifie pas en revanche la réalisation systématique d'une ponction lombaire devant toute syphilis secondaire. Il n'y a pas de consensus au cours de la syphilis tardive : ponction lombaire systématique ou surveillance rapprochée avec recommandation de réaliser un examen ophtalmologique (lampe à fente et fond d'œil) et neurologique soigneux à la recherche de signes, même frustes, incitant alors à la réalisation de la ponction. L'interprétation des résultats de la ponction lombaire requiert l'évaluation simultanée des sérologies plasmatiques et est, chez les sujets infectés par le VIH, particulièrement difficile. Les arguments pour une neurosyphilis sont : une hyperprotéinorachie, une hypercytose (> 20 éléments/mm³) et/ou un VDRL positif ou un FTA-IgM positif dans le LCR (Tableau 15-IV).

Le traitement de la syphilis précoce est le même que chez les patients non infectés par le VIH : benzathine pénicilline G (Extencilline[®]) à la dose unique de $2,4 \times 10^6$ U en intramusculaire. Afin de diminuer la douleur de l'injection, il est possible d'ajouter 2 ml de xylocaïne à l'ampoule d'Extencilline[®]. En cas d'allergie confirmée à la pénicilline, on recommande de réaliser une induction de tolérance (contact avec un service spécialisé) ; à défaut, malgré la faible expérience chez les patients infectés par le VIH, deux semaines de traitement par doxycycline (100 mg × 2 fois par jour) sont proposées. Les macrolides,

Tableau 15-IV Interprétation des sérologies dans le liquide céphalorachidien

TPHA	VDRL ou FTA-Abs	Interprétation
+	Au moins l'un est +	Neurosyphilis ⁽¹⁾
+	–	Cas douteux ⁽²⁾
–	–	Pas de neurosyphilis

(1) Faire une ponction lombaire de contrôle à six semaines.

(2) Possibles sérologies faussement négatives dans le LCR : se fonder sur la clinique, la cytorachie et la protéinorachie.

dont l'azithromycine, ne sont pas recommandés compte tenu de la possible résistance du tréponème à cette classe d'antibiotiques.

Le traitement de la syphilis tardive sans signe neurologique repose, comme chez les patients non infectés par le VIH, sur l'administration intramusculaire de 3 injections de $2,4 \times 10^6$ U de benzathine pénicilline G réalisées à une semaine d'intervalle. En cas d'allergie et en l'absence de tentative d'induction de tolérance, l'alternative (non validée chez les sujets porteurs du VIH) pourrait être la doxycycline à raison de 100 mg 2 fois par jour pendant 28 jours.

En cas de neurosyphilis (clinique et/ou anomalies évocatrices du LCR) ou de syphilis ophtalmique, le traitement de référence est l'administration intraveineuse de pénicilline G cristalline aqueuse à raison de 18 à 24×10^6 U/j (3 à 4×10^6 U toutes les 4 heures ou en perfusion continue) pendant 10 à 14 jours. La ceftriaxone intraveineuse à la dose de 2 g/j pendant la même durée représente une alternative possible [102]. En cas d'allergie patente aux β -lactamines, il faut réaliser une désensibilisation. Dans la syphilis tertiaire, la prévention de la réaction d'Herxheimer par prednisone est recommandée pendant les trois premiers jours de traitement.

Infections à gonocoques

Plus du tiers des patients consultant pour une urétrite gonococcique sont infectés par le VIH. On insiste sur la recherche systématique, dans le contexte de rapports buccogénitaux non protégés, d'un foyer oropharyngé de gonocoques présent dans plus de 20 p. 100 des cas et le plus souvent asymptomatique. On recherchera également un foyer anorectal.

Le traitement de référence est la ceftriaxone 250 à 500 mg en intramusculaire en dose unique. En seconde intention, on peut proposer 400 mg de céfixime (Oroken®) en prise orale unique. La ciprofloxacine (500 mg en prise orale unique) n'est indiquée qu'en cas de contre-indication formelle aux β -lactamines et sous contrôle bactériologique du fait du taux croissant de souches de gonocoques résistants (40 p. 100). On associe systématiquement un traitement dirigé contre les *Chlamydia* au traitement de la gonococcie.

Lymphogranulomatose vénérienne rectale (maladie de Nicolas-Favre)

Depuis plusieurs années, on observe une augmentation régulière des cas d'anorectites à *Chlamydia trachomatis* de sérovar L1, L2 ou L3 chez des sujets homosexuels, dont plus de 90 p. 100 sont infectés par le VIH. Les signes digestifs sont souvent au premier plan et trompeurs (ténésmes, diarrhées glaireuses, écoulement mucopurulent), plus rarement une adénopathie inguinocurale inflammatoire est présente. L'examen anoscopique retrouve une muqueuse inflammatoire et des ulcérations multiples. Le diagnostic repose sur la PCR pratiquée sur un écoulement purulent ou sur une ulcération et l'identification par typage d'un géovar L1, L2 ou L3. La sérologie *Chlamydia trachomatis* montre souvent des titres très élevés. Le traitement repose sur la doxycycline 200 mg/j pendant 21 jours.

Autres infections à *Chlamydia*

Bien qu'elles ne soient pas plus fréquentes ou de présentation particulière chez les sujets infectés par le VIH, il apparaît utile de rappeler ici les recommandations de prise en charge des urétrites et cervicites à *Chlamydia*, à savoir azithromycine (Zithromax®, 1 g) en monodose ou doxycycline (200 mg/j) en 2 prises pendant 7 jours.

Condylomes anogénitaux

Les manifestations dues aux papillomavirus humains (HPV) sont abordées dans le chapitre 16.

Conseils généraux

En dehors des conseils spécifiques à chaque infection, il est utile de rappeler que la prise en charge des IST doit permettre de :

- renouveler les conseils généraux de prévention sexuelle ;
- traiter les partenaires du cas index ;
- vérifier les statuts vis-à-vis des autres IST et des hépatites virales A, B et C, en tenant compte des délais de séroconversion.

INFECTIONS BACTÉRIENNES

Pneumonies bactériennes

Les infections bactériennes restent une cause fréquente de morbidité chez les patients infectés par le VIH avec une incidence beaucoup plus élevée que dans la population générale [103]. Lorsqu'elles sont récidivantes, elles constituent un critère de Sida depuis 1993.

Le pneumocoque est le premier agent en cause et l'incidence des infections à pneumocoques est 100 fois supérieure à celle de la population générale [104]. Ces infections sont souvent sévères, pouvant se compliquer de détresse respiratoire aiguë, de bactériémies, voire de méningites.

Les principaux facteurs de risque sont l'âge supérieur à 65 ans, la toxicomanie intraveineuse, l'intoxication tabagique ou alcoolique, le stade Sida ou un taux de CD4 inférieur à 500/mm³ [104]. Certains patients peuvent cependant développer des infections à pneumocoques sévères malgré un taux de CD4 préservé.

Chez les sujets recevant un traitement antirétroviral efficace, l'incidence des infections à pneumocoques a diminué d'environ 40 p. 100, mais cette diminution reste inférieure à celle observée pour les infections opportunistes classiques. Sur ce terrain, l'émergence de souches résistantes à la pénicilline, aux macrolides et au cotrimoxazole est préoccupante [105].

H. influenzae (souches non typables) est le second agent en cause, tandis que les germes des pneumopathies atypiques, sont plus rarement rencontrés (*L. pneumophila*, *M. pneumoniae* essentiellement).

Chez les sujets très immunodéprimés, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* sont parfois à l'origine d'infections pulmonaires ou ORL sévères et récidivantes.

Traitement curatif

Le traitement initial des pneumopathies bactériennes doit cibler le pneumocoque et *H. influenzae*. Les recommandations émanant de la conférence de consensus récente sur le

traitement des infections respiratoires basses applicable aux patients infectés par le VIH amènent à proposer, en première intention, un traitement par ceftriaxone ou amoxicilline-acide clavulanique [106]. L'association à un macrolide peut s'envisager en cas de pneumopathie sévère pour couvrir une légionellose. L'utilisation des fluoroquinolones doit être mûrement réfléchie compte tenu du risque d'abâtardir, sans la traiter, une tuberculose. Une réévaluation à 48-72 heures permettra de cibler l'antibiothérapie sur le germe en cause s'il est identifié.

Prévention

Outre l'instauration d'un traitement antirétroviral actif et l'arrêt du tabac toujours conseillé, plusieurs moyens peuvent y contribuer :

- la vaccination antipneumococcique (voir Chapitre 6) ;
- la vaccination antigrippale (voir Chapitre 6). Elle est recommandée principalement pour prévenir une surinfection bactérienne en période de grippe.

Infections digestives [107-109]

Ces infections sont essentiellement dues aux salmonelles (principalement non typhiques) et à *Campylobacter*. Les shigelloses et infections à *Yersinia* sont plus rares.

Les patients infectés par le VIH sont 20 à 100 fois plus à risque de développer une infection à salmonelles que la population générale [107]. Les souches en cause sont des salmonelles non typhiques, *S. enteritidis* et *S. typhimurium* en particulier. L'infection est généralement symptomatique, allant de la gastro-entérite simple à la bactériémie sévère parfois sans signes digestifs (en particulier sur terrain très immunodéprimé)

Les infections à *Campylobacter*, moins fréquentes, sont souvent associées à une diarrhée prolongée, parfois compliquée de bactériémie avec signes extradiigestifs.

Leur traitement curatif est représenté principalement par les fluoroquinolones (ofloxacine ou ciprofloxacine pendant 5 à 7 jours) pour les salmonelles et *Yersinia* et par les macrolides pendant 7 jours pour *Campylobacter*.

Préventions des récurrences

Bien que les rechutes de la plupart des infections soient fréquentes si l'immunodéficience persiste, l'intérêt d'un traitement d'entretien n'a fait la preuve de son intérêt que pour prévenir les rechutes de septicémie à salmonelles [108]. Il fait appel aux antibiotiques utilisés dans le traitement d'attaque, mais aucun essai contrôlé n'a démontré le bénéfice d'une telle attitude. À l'instar des autres infections opportunistes, la prophylaxie secondaire des septicémies à salmonelles peut être interrompue en cas de traitement antirétroviral actif.

Prévention primaire

Une antibioprofylaxie n'est généralement pas recommandée pour les voyageurs se rendant dans des pays d'endémie. Cependant, certains cliniciens proposent aux patients voyageurs d'emporter des antibiotiques (fluoroquinolones en particulier) à prendre de façon empirique pour une durée de 5 jours, en cas de diarrhée fébrile de plus de 48 heures.

Le cotrimoxazole pourrait être partiellement efficace pour la prophylaxie des gastro-entérites à salmonelles, mais ne doit pas être utilisé dans cette indication en raison de sa toxicité et du risque d'émergence de résistance.

Prévention de l'exposition

Le risque d'infection bactérienne à transmission orofécale est augmenté chez les personnes voyageant dans les pays en développement. Des conseils d'hygiène doivent être prodigués (éviter les boissons non embouteillées, préférer les boissons en bouteilles capsulées, les boissons bouillies ou pasteurisées, laver les légumes, peler les fruits...).

Clostridium difficile

Alors que l'incidence des diarrhées bactériennes et des septicémies à salmonelles a fortement diminué depuis l'introduction des HAART, *C. difficile* est de plus en plus souvent retrouvé comme cause de diarrhée chez les sujets séropositifs pour le VIH ayant reçu une antibiothérapie récente [109]. Le traitement repose sur le métronidazole per os à la dose de 250 mg × 4/j pendant 10 à 14 jours ou, en cas d'échec, sur la vancomycine orale à la dose de 125 mg × 4/j.

Infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM)

Le taux de colonisation des patients infectés par le VIH par un SARM n'est pas négligeable, touchant plus de 5 p. 100 des patients ambulatoires [110]. Le risque d'acquérir une infection sévère à SARM est à une exposition aux β-lactamines, des antécédents d'hospitalisations multiples, mais aussi un taux bas de CD4 [111]. Cependant, la résistance du staphylocoque en elle-même ne constitue pas un facteur pronostique péjoratif chez ces patients.

Bartonelloses

La prévalence des infections à *Bartonella* chez les patients porteurs d'une fièvre prolongée à un stade d'immunodépression avancée est probablement sous-estimée [112]. L'organisme le plus fréquemment en cause est *B. henselæ*, bacille à Gram négatif à multiplication intracellulaire, transmis par le chat. Des infections à *B. quintana* ont également été décrites. À côté du tableau sévère d'angiomatose bacillaire lié à *B. henselæ*, des tableaux plus polymorphes sont rencontrés et, en particulier, des fièvres prolongées avec ou sans point d'appel (tels qu'adénopathie, lésions cutanées, hépatites). Ces infections surviennent en général à un stade d'immunodépression avancée (CD4 < 50/mm³). Le diagnostic repose sur la culture (hémoculture ou culture de tissu), l'histologie, la PCR ADN dans le sang ou les tissus et la sérologie. Leur recherche est très utile car ces infections sont facilement traitables par des antibiotiques simples tels que les macrolides (*B. henselæ*) ou la doxycycline 200 mg/j (*B. quintana*) pendant une durée prolongée (3 mois pour l'angiomatose bacillaire).

Nocardioses

Les infections à *Nocardia* sont rares et surviennent plus volontiers chez des toxicomanes par voie intraveineuse et à un stade d'immunodépression avancée (CD4 < 100/mm³). Si l'atteinte pulmonaire est la plus fréquente, des localisations cutanées ou au niveau des tissus mous ainsi que des atteintes disséminées sont décrites. Malgré une bonne sensibilité in vitro à de nombreux antibiotiques (principalement cotrimoxazole mais aussi imipénème, amikacine, amoxicilline-acide clavulanique et céphalosporine de 3^e génération), son traitement doit être prolongé plusieurs mois ; sa mortalité reste élevée avec un risque de rechute à l'arrêt du traitement [113]. La prophylaxie de la pneumocystose par le cotrimoxazole limite probablement le risque de survenue de cette infection chez les sujets très immunodéprimés.

Infections à *Rhodococcus equi*

R. equi est une bactérie à Gram positif responsable d'une zoonose qui affecte essentiellement les chevaux. Il est considéré comme un pathogène opportuniste chez l'immunodéprimé, chez lequel il peut être responsable de pneumopathies nécrosantes et de localisations abcédées extrapulmonaires. Le traitement nécessite souvent une intervention chirurgicale associée à une antibiothérapie prolongée (la bactérie est en général sensible aux glycopeptides, imipénème, rifampicine, quinolones).

Points forts

- Une infection opportuniste peut être révélatrice d'une pathologie VIH, a fortiori chez des sujets originaires de pays d'endémie ou à comportement à risque de contamination VIH (AIII).
- Il faut suspecter un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) devant des manifestations cliniques atypiques, survenant dans les semaines suivant l'initiation d'un traitement antirétroviral chez les patients très immunodéprimés (AII).
- La mise en route d'un traitement antituberculeux ou antifongique impose de tenir compte des interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux (AII).
- La recrudescence des IST amène à renforcer les messages de prévention auprès des patients, et à vérifier régulièrement le dépistage des IST et des hépatites virales A, B et C (AIII).

Le groupe d'experts recommande :

- dans le contexte d'une infection opportuniste récente (tuberculose exclue), d'introduire un traitement antirétroviral dans les deux semaines suivant le début du traitement de l'infection (AI) ;
- chez les patients très immunodéprimés ($CD4 < 100/mm^3$), de rechercher et traiter une infection opportuniste latente ou paucisymptomatique (mycobactériose, cryptococcose, CMV) avant l'introduction des antirétroviraux afin de prévenir l'IRIS (AIII) ;
- de prescrire une prophylaxie de la pneumocystose (voire de la toxoplasmose) chez les patients ayant moins de $200 CD4/mm^3$ (ou $< 15 p. 100$) (AI) ;
- de réaliser un fond d'œil et une PCR CMV tous les 2 à 3 mois chez les patients très immunodéprimés ($CD4 < 100/mm^3$) (AII). Un traitement préemptif par valganciclovir est licite en cas de positivité nette et confirmée de la PCR CMV (BIII) ;
- chez un patient présentant une LEMP, d'initier ou d'optimiser précocement un traitement antirétroviral en privilégiant les molécules ayant la meilleure pénétration dans le SNC (BII) ;
- de dépister la syphilis au décours de toute prise de risque sexuel ou au minimum annuellement chez les sujets ayant des partenaires sexuels multiples (AIII).

BIBLIOGRAPHIE

Introduction

1. BONNET F, CHÈNE G, THIÉBAUT R et al. Groupe d'épidémiologie clinique du Sida en Aquitaine (GECSA). Trends and determinants of severe morbidity in HIV-infected patients : the ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000-2004. *HIV Med*, 2007, 8 : 547-554.
2. AMANDA MOCROFT AND ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION. Clinical endpoints for randomized clinical trials : all AIDS-defining conditions are not created equal. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 25-28, 2007. Los Angeles (USA), abstract 80.
3. ZOLOPA A, ANDERSEN J, KOMAROW L et al. Immediate vs deferred ART in the setting of acute AIDS-related opportunistic infection : final results of a randomized strategy trial, ACTG A5164. 15th CROI, Boston, 2008, abstract 142.

Pneumocystose et toxoplasmose

- FURRER H, OPRAVIL M, ROSSI M et al. Discontinuation of primary prophylaxis in HIV-infected patients at high risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia : prospective multicentre study. *AIDS*, 2001, 15 : 501-507.
- FURRER H, OPRAVIL M, BERNASCONI E et al. Stopping primary prophylaxis in HIV-infected patients at high risk of toxoplasma encephalitis. Swiss HIV cohort study. *Lancet*, 2000, 355 : 2217-2218.
- LEDERBERGER B, MOCROFT A, REISS P et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who have a response to antiretroviral therapy : eight European Study Groups. *N Engl J Med*, 2001, 344 : 168-174.
- ZELLER V, TRUFFOT C, AGHER R et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex infection and toxoplasmic encephalitis. *Clin Infect Dis*, 2002, 34 : 662-667.
- BERTSCHY S, OPRAVIL M, CAVASSINI M et al. Discontinuation of maintenance therapy against *Toxoplasma* encephalitis in AIDS patients with sustained response to antiretroviral therapy. *Clin Microbiol Infect*, 2006, 12 : 666-671.

Tuberculose

- GRABAR S, LANOY E, ALLAVENA C et al. Causes of the first AIDS defining illness and subsequent survival before and after the advent of combined antiretroviral therapy. *HIV Med*, 2008, 9 : 246-256.
- LAWN SD, BEKKER LG, MIDDELKOOP K et al. Impact of HIV infection on the epidemiology of tuberculosis in a peri-urban community in South Africa : the need for age-specific interventions. *Clin Infect Dis*, 2006, 7 : 1040-1047.
- JOHNSON JL, OKWERA A, HOM DL et al. Duration of efficacy of treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected adults. *AIDS*, 2001, 15 : 2137-2147.
- DEAN GL, EDWARDS SG, IVES NJ et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of HAART. *AIDS*, 2002, 16 : 75-83.
- DHEDA K, LAMPE FC, JOHNSON MA et al. Outcome of HIV associated tuberculosis in the era of HAART. *J Infect Dis*, 2004, 9 : 1670-1676.
- LAWN S, MYER L, BEKKER L et al. Early mortality among patients with HIV-associated TB in Africa : implication for the time to initiate ART. 14th CROI, Los Angeles, 2007, abstract 81.
- LAWMOTO M et al. Interaction of raltegravir and rifampicin. Poster P299, 8th International Congress on Drug Therapy in HIV infection, Glasgow, 2007.
- ABEL S, RUSSEL D, TAYLOR-WORTH RJ et al. Effect of CYP3A4 inducers with or without CYP3A4 inhibitors on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 65 (Suppl. 1) : 38-46.
- SONNENBERG P, MURRAY J, GLYNN JR et al. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure : a cohort study in South African mineworkers. *Lancet*, 2001, 358 : 1687-1693.
- LUETKEMEYER AF, CHARLEBOIS ED, FLORES LL et al. Comparison of an IFN-gamma release assay with tuberculin skin testing in HIV-infected individuals. *Am J Resp Crit Care Med*, 2007, 175 : 737-742.

Infections à Mycobacterium avium

- BERMUDEZ L, INDERIED C, KOLONOSKI P. Activity of moxifloxacin by itself and in combination with ethambutol, rifabutin, and azithromycin in vitro and in vivo against *Mycobacterium avium*. *Anti-microb Agents Chemother*, 2001, 45 : 217-222.
- GORDIN F, SULLAM P, SHAFRAN S et al. A randomized placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of clarithromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with *Mycobacterium avium* complex (MAC). *Clin Infect Dis*, 1999, 28 : 1080-1085.
- BENSON C, WILLIAMS P, CURRIER J et al. ACTG 223 : a prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol (E), rifabutin, or both for treatment of disseminated MAC disease in persons with AIDS. *Clin Infect Dis*, 2003, 37 : 1234-1243.
- COHN DL, FISHER E, PENG GT. A prospective randomized trial of four three-drug regimens in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in AIDS patients : excess mortality associated with high dose clarithromycin. *Clin Infect Dis*, 1999, 29 : 125-133.
- FURRER H, ROSSI M, TELENTI A et al. Discontinuing or withholding primary prophylaxis against *Mycobacterium avium* in patients on successful antiretroviral combination therapy. *AIDS*, 2000, 14 : 1409-1401.
- SHAFRAN SD, MASHINTER LD, PHILLIPS P et al. Successful discontinuation of therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex infection after effective antiretroviral therapy. *Ann Intern Med*, 2002, 137 : 435-478.

Infections à cytomégalovirus

25. STUDIES OF OCULAR COMPLICATIONS OF AIDS RESEARCH GROUP. Parenteral cidofovir for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS : the HPMPc peripheral cytomegalovirus retinitis trial. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 1997, 126 : 264-274.
26. LALERAZI J, LINDLEY J, WALMSLEY S et al. A safety study of oral valganciclovir maintenance treatment of cytomegalovirus retinitis. *J AIDS*, 2002, 30 : 392-400.
27. THE STUDIES OF OCULAR COMPLICATIONS OF AIDS RESEARCH GROUP AND THE ACTG GROUP. The ganciclovir implant plus oral ganciclovir versus parenteral cidofovir for the treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome : the ganciclovir cidofovir cytomegalovirus retinitis trial. *Am J Ophthalmol*, 2001, 131 : 456-457.
28. MARTIN DF, KUPPERMAN BD, WOLITZ RA et al. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. *N Engl J Med*, 1999, 340 : 1063-1070.
29. DREW WL, IVES D, LALERAZI J et al. Oral ganciclovir as maintenance treatment for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *N Engl J Med*, 1995, 33 : 615-620.
30. WOHL D, KENDALL M, ANDERSEN J et al. Randomized, placebo controlled trial of valganciclovir to prevent CMV end-organ disease among HIV-infected subjects with detectable CMV DNA PCR : ACTG 5030. *CROI*, 2006, Denver, abstract 150.
31. JOUAN M, SAVES M, TUBIANA R et al. Discontinuation of maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis in HIV infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Restimop Study Team. AIDS*, 2001, 15 : 23-31.
32. SALMON-CERON D, MAZERON MC, CHAPUT S et al. Plasma cytomegalovirus DNA, pp65 antigenaemia and a low CD4 cell count remain risk factors for cytomegalovirus disease in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2000, 14 : 1042-1049.

Cryptococcose

33. BROUWER AE, RAJANUWONG A, CHIERAKUL W et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis : a randomised trial. *Lancet*, 2004, 363 : 1764-1767.
34. DROMER F, MATHOULIN-PÉLISSIER S, LAUNAY O et al. Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis : the CryptoA/D study. *PLoS Med*, 2007, 4 : e21.
35. GRAYBILL RJ, SOBEL J, SAAG M et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*, 2000, 31 : 1309-1311.
36. DROMER F, LORTHOLARY O. Infection à *Cryptococcus neoformans*. *Encycl Méd Chir (Paris), Maladies Infectieuses*, 2004.
37. DANNAOUI E, ABDUL M, ARPIN M et al. Results obtained with various antifungal susceptibility testing methods do not predict early clinical outcome in patients with cryptococcosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50 : 2464-2470.
38. BOZZETTE SA, LARSEN R, CHIU J et al. A controlled trial of maintenance therapy with fluconazole after treatment of cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*, 1991, 324 : 580-584.
39. SAAG MS, CLOUD GC, GRAYBILL JR et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*, 1999, 28 : 291-296.
40. ABERG JA, PRICE RW, HEEREN DM et al. A pilot study of the discontinuation of antifungal therapy of disseminated cryptococcal disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome, following immunologic response to antiretroviral therapy. *J Infect Dis*, 2002, 185 : 1179-1182.
41. VIBHAGOOL A, SUNGKANUPARPH S, MOOTSİKAPUN P et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy : a prospective multicenter, randomized study. *Clin Infect Dis*, 2003, 36 : 1329-1331.
42. MUSSINI C, PEZOTTI P, MIRO JM et al. Discontinuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS treated with highly active antiretroviral therapy : an international observational study. *Clin Infect Dis*, 2004, 38 : 565-571.
43. LORTHOLARY O, POIZAT G, ZELLER V et al. Long-term outcome of AIDS-associated cryptococcosis in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*, 2006, 20 : 2183-2191.

Infections à Candida

44. PAPPAS PG, REX JH, SOBEL JD et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis*, 2004, 38 : 161-189.

45. GRAYBILL JR, VASQUEZ J, DAROUICHE RO et al. Randomized trial of itraconazole oral solution for oropharyngeal candidiasis in HIV/AIDS patients. *Am J Med*, 1998, *104* : 33-39.
46. VILLANUEVA A, GOTUZZO E, ARATHOON EG et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of oesophageal candidiasis. *Am J Med*, 2002, *113* : 294-299.
47. RUHNKE M, SCHMIDT-WESTHAUSEN A, TRAUTMANN M. In vitro activities of voriconazole (UK-109,496) against fluconazole-susceptible and -resistant *Candida albicans* isolates from oral cavities of patients with human immunodeficiency virus. *Antimicrob Agents Chemother*, 1997, *41* : 575-577.
48. CROMMENTUYN KM, MULDER JW, SPARIDANS RW et al. Drug-drug interaction between itraconazole and the antiretroviral drug lopinavir/ritonavir in an HIV-infected patient with disseminated histoplasmosis. *Clin Infect Dis*, 2004, *38* : 73-75.
49. YAKIWCHUK EM, FOISY MM, HUGHES CA. Complexity of interactions between voriconazole and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother*, 2008, *42* : 698-703.
50. DAMLE B, LABADIE R, CROWNOVER P, GLUE P. Pharmacokinetic interactions of efavirenz and voriconazole in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, *65* : 523-530.
51. LIU P, FOSTER G, LABADIE RR et al. Pharmacokinetic interaction between voriconazole and efavirenz at steady state in healthy male subjects. *J Clin Pharmacol*, 2008, *48* : 73-84.
52. MAENZA JR, KERNLY JC, MOORE RD et al. Risk factors for fluconazole resistant candidiasis in HIV-infected patients. *J Infect Dis*, 1996, *173* : 219-225.

Leishmaniose viscérale

53. DAVIDSON RN, DI MARTINO L, GRADONI L et al. Liposomal amphotericin B (Ambisome®) in mediterranean visceral leishmaniasis : a multi-center trial. *Q J Med*, 1994, *84* : 75-81.
54. DEDET JP. Leishmanies, leishmanioses. Biologie, clinique et thérapeutique. *Encycl Méd Chir (Paris)*, Maladies infectieuses, 2001, 8-506-A-10.
55. PEARSON RD, DE QUEIROZ SOUSA A, SELMA M et al. *Leishmania* species : visceral (kala-azar), cutaneous, and mucosal leishmaniasis. *In* : GL Mandell, J Bennet, RD Mandell, Douglas and Bennet's principles and practice of infectious diseases, vol. 2, 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000 : 2831-2844.
56. LAGUNA F, LOPEZ-VELEZ R, PULIDO F et al. Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients : a randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. *AIDS*, 1999, *13* : 1063-1069.
57. MOLINA I, FALCÓ V, CRESPO M et al. A. Efficacy of liposomal amphotericin B for secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*, 2007, *60* : 837-842.
58. SINDERMANN H, ENGEL KR, FISCHER C et al for the miltefosine compassionate use program. Oral miltefosine for leishmaniasis in immunocompromised patients : compassionate use in 39 patients with HIV infection. *Clin Infect Dis*, 2004, *39* : 1520-1523.
59. RITMEIJER K, DEJENIE A, ASSEFA Y et al. A comparison of miltefosine and sodium stibogluconate for treatment of visceral leishmaniasis in an Ethiopian population with high prevalence of HIV infection. *Clin Infect Dis*, 2006, *43* : 357-364.
60. LOPEZ-VELEZ R. The impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on visceral leishmaniasis in Spanish patients who are co-infected with HIV. *Ann Trop Med Parasitol*, 2003, *97 (Suppl. 1)* : 143-147.
61. BOURGEOIS N, LACHAUD L, REYNES J et al. Long-term monitoring of visceral leishmaniasis in patients with AIDS : relapse risk factors, value of polymerase chain reaction, and potential impact on secondary prophylaxis. *J AIDS*, 2008, *48* : 13-19.

Mycoses endémiques

62. WHEAT LJ, FREIFELD AG, KLEIMAN MB et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis : 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2007, *45* : 807-825.
63. CHARLES P, LOULERGUE P, VIARD JP et al. Infections fongiques au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *Encycl Méd Chir (Paris)*, Maladies infectieuses, 8-002-C-10, 2007.
64. JOHNSON PC, WHEAT LJ, CLOUD GA et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Intern Med*, 2002, *137* : 105-109.

65. WHEAT J, HAFNER R, KORZUN AH et al. Itraconazole treatment of disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. AIDS Clinical Trial Group. Am J Med, 1995, 98 : 336-342.
66. KOO HL, HAMILL RJ, ANDRADE RA. Drug-drug interaction between itraconazole and efavirenz in a patient with AIDS and disseminated histoplasmosis. Clin Infect Dis, 2007, 45 : e77-e79.
67. WHEAT LJ, CONNOLLY P, HADDAD N et al. Antigen clearance during treatment of disseminated histoplasmosis with itraconazole versus fluconazole in patients with AIDS. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46 : 248-250.
68. GOLDMAN M, ZACKIN R, FICHTENBAUM CJ et al. Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. Clin Infect Dis, 2004, 38 : 1485-1489.

Parasitoses intestinales

69. LEMOING V, BISSUEL F, COSTAGLIOLA D et al. Decreased prevalence of intestinal cryptosporidiosis in HIV-infected patients concomitant to the widespread use of protease inhibitors. AIDS, 1998, 12 : 1395-1397.
70. ROSSIGNOL JF, HIDALGO H, FERERINO M et al. A double-blind placebo-controlled study of nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhea in AIDS patients in Mexico. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1998, 92 : 663-666.
71. WHITE C, CAPPEL CL, HAYAT S et al. Paromomycin for cryptosporidiosis in AIDS : a prospective, double-blind trial. J Infect Dis, 1994, 170 : 419-424.
72. VERDIER RI, FITZGERALD DW, JOHNSON WD et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for treatment and prophylaxis of *Isospora belli* and *Cyclospora cayentanensis* infection in HIV-infected patients. Ann Intern Med, 2000, 132 : 885-888.
73. LAGRANGE-XELOT M, PORCHER R, SARFATI C et al. Isosporiasis in patients with HIV-infection in the HAART era in France. HIV Med, 2008, 9 : 126-130.
74. MOLINA JM, CHASTANG C, GOGUEL J et al. Albendazole for treatment and prophylaxis of microsporidiosis due to *Encephalitozoon intestinalis* in patients with AIDS. A randomized double-blind controlled trial. J Infect Dis, 1998, 177 : 1373-1377.
- 75a. MOLINA JM, TOURNEUR M, SARFATI C et al. Fumagillin for treatment of intestinal microsporidiosis in immunocompromised patients : a randomized double-blind controlled trial (ANRS 090). N Engl J Med, 2002, 346, 1963-1969.
- 75b. CELEDON JC, MATHUR-WAGH U, FOX J et al. Systemic strongyloidiasis in patients infected with the human immunodeficiency virus. A report of 3 cases and review of the literature. Medicine, 1994, 73 : 256-263.

Infections à Herpes viridæ

76. STEWART JA, REEF SE, PELLETT PE et al. Herpes virus infections in persons infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis, 1995, 21 : 114-120.
77. BALFOUR HH, BENSON C, BRAUN J et al. Management of acyclovir resistant herpes simplex and varicella-zoster virus infections. J AIDS, 1994, 7 : 254-260.

Leuco-encéphalite multifocale progressive

78. CINQUE P, KORALNIK IJ, CLIFFORD DB. The evolving face of human immunodeficiency virus-related progressive multifocal leukoencephalopathy : defining a consensus terminology. J Neurovirol, 2003, 9 (Suppl. 1) : S88-S92.
79. GASNAULT J, TAOUFIK Y. Données récentes sur la leuco-encéphalite multifocale progressive. Rev Neurol (Paris), 2006, 162 : 43-56.
80. DE LUCA A, AMMASSARI A, GASNAULT J et al. Cidofovir in addition to antiretroviral therapy for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy : a multicohort analysis. AIDS, 2008, *in press*
81. GASNAULT J, HENDEL-CHAVEZ H, DARASTEANU I et al. and the ANRS 125 trial team. Recovery of anti-JCV specific T cell responses and better survival on intensified antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy : the ANRS 125 trial. 4th IAS, Sydney (Australia), 22-25 July 2007.
82. LETENDRE S, MARQUIE-BECK J, CAPPARELLI E et al. Validation of the CNS penetration-effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. Arch Neurol, 2008, 65 : 65-70.

83. GASNAULT J, LANOY E, BENTATA M et al. Intracerebral penetrating antiretroviral therapies are more efficient on survival of HIV+ patients with progressive multifocal leukoencephalopathy (poster 385). 15th CROI, Boston (USA), 3-6 February 2008.
84. CINQUE P, BOSSOLASCO S, BRAMBILLA AM et al. The effect of highly active antiretroviral therapy-induced immune reconstitution on development and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy : study of 43 cases with review of the literature. *J Neurovirol*, 2003, *9* (Suppl. 1) : S73-S80.
85. VENDRELY A, BIENVENU B, GASNAULT J et al. Fulminant inflammatory leukoencephalopathy associated with HAART-induced immune restoration in AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol* (Berl), 2005, *109* : 449-455.
86. DU PASQUIER RA, KORALNIK I. Inflammatory reaction in progressive multifocal leukoencephalopathy : Harmfull or beneficial. *J NeuroViro*, 2003, *9* (Suppl. 1) : S25-S31.

Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire

87. SHELburne SA, HAMILL RJ, RODRIGUEZ-BARRADAS MC et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome : emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine*, 2002, *81* : 213-227.
88. FRENCH MA, PRICE P, STONE SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS*, 2004, *18* : 1615-1627.
89. BOURGARIT A, CARCELAIN G, MARTINEZ V. et al. Explosion of tuberculin-specific Th1-responses induces immune restoration syndrome in tuberculosis and HIV co-infected patients. *AIDS*, 2006, *20* : F1-F7.
90. BRETON G. Syndrome de reconstitution immunitaire chez les patients infectés par le VIH. *La lettre de l'inféctiologue*, 2006, *3* : 116-125.
91. BRETON G. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *In* : SH Schaaf, A Zumla A. *Tuberculosis : a comprehensive clinical reference*. New York, Elsevier, 2008, *in press*.
92. BREEN RAM, SMITH CJ, CROPLEY I et al. Does immune reconstitution syndrome promote active tuberculosis in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2005, *19* : 1201-1206.
93. LAWN SD, BEKKER LG, MILLER RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis*, 2005, *5* : 361-373.
94. LORTHOLARY O, FONTANET A, NÉMAÏN N et al. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France. *AIDS*, 2005, *19* : 1043-1049.
95. LAWN SD, MYER L, BEKKER LG et al. Tuberculosis associated immune reconstitution disease : incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS*, 2007, *21* : 335-341.
96. MANABE YC, CAMBELL JD, SYDNOR E et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome : risk factors and treatment implications. *J AIDS*, 2007, *46* : 456-462.
97. BRETON G, DUVAL X, ESTELLAT C et al. Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2004, *39* : 1709-1712.
98. PARK WB, CHOE PG, JO JH et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in the first year after HAART : influence on long term outcome. *AIDS*, 2006, *20* : 2390-2392.

Infections sexuellement transmissibles

99. HERIDA M, MICHEL A, GOULET V et al. Épidémiologie des maladies sexuellement transmissibles en France. *Méd Mal Infect*, 2005, *35* : 281-289.
100. NIEUWENHUIS RF, OSSEWAARDE JM, GÖTZ HM et al. Resurgence of lymphogranuloma venereum in Western Europe : an outbreak of *Chlamydia trachomatis* serovar L2 proctitis in the Netherlands among men who have sex with men. *Clin Infect Dis*, 2004, *39* : 996-1003.
101. Bilans réguliers de surveillance. Infections sexuellement transmissibles. *BEH*, 2008, *5-6* : 33-48.
102. ZETOLA NM, KLAUSNER JD. Syphilis and HIV infection. *Clin Infect Dis*, 2007, *44* : 1222-1228.

Infections bactériennes

103. BONNET F, CHÈNE G, THIÉBAUT R et al. Trends and determinants of severe morbidity in HIV-infected patients : the ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 200-2004. *HIV Med*, 2007, *8* : 547-554.
104. GEBO KA, MOORE RD, KERULY JC et al. Risk factors for pneumococcal disease in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis*, 1996, *173* : 857- 862.

105. BEDOS JP, CHEVRET S, CASTANG C et al. Epidemiological features of and risk factors for infection by *S. pneumoniae* strains with diminished susceptibility to penicillin : findings of a french survey. *Clin Inf Dis*, 1996, 22 : 63-72.
106. Conférence de consensus sur le traitement des infections respiratoires basses. *Méd Mal Infect*, 2006, 36 : S231-S272.
107. NELSON MR, SHANSON DC, HAWKINS DA et al. *Salmonella*, *Campylobacter* and *Shigella* in HIV-seropositive patients. *AIDS*, 1992, 6 : 1495-1498.
108. SALMON-CERON D, DETRUCHIS P, JACCARD A et al. Bactériémies à salmonelles non typhiques au cours de l'infection par le VIH : données cliniques, évolutives et thérapeutiques chez 68 patients. *Press Méd*, 1992, 21 : 847- 851.
109. Bacterial diarrhea in persons with HIV infection, United States, 1992-2002. *Clin Infect Dis*, 2005, 41 : 1621-1627.
110. McDONALD LC, LAUDERDALE TS, LO HJ et al. Colonisation of HIV-infected out patients in Taiwan with methicillin-resistant with methicilline susceptible *Staphylococcus aureus*. *Int J STD AIDS*, 2003, 14 : 473-477.
111. TUMBARELLO M, DE GAETANO DONATI K, TACCONELLI E et al. Risk factors and predictors of mortality of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*, 2002, 50 : 375-382.
112. KOEHLER JE, SANCHEZ MA, TYE S et al. Prevalence of *Bartonella* infection among human immunodeficiency virus-infected patients with fever. *Clin Infect Dis*, 2003, 37 : 559-566.
113. PINTADO V, GOMEZ-MAMPASO E, COBO J et al. Nocardial infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Microbiol Infect*, 2003, 9 : 716-720.

Tumeurs au cours de l'infection par le VIH

La part croissante de la pathologie tumorale dans la prise en charge des patients porteurs du VIH incite dorénavant à individualiser les recommandations s'y rapportant dans un chapitre spécifique.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Cancers classant Sida

Si les incidences des lymphomes non hodgkiniens et de la maladie de Kaposi ont beaucoup diminué à l'ère des multithérapies, leur risque de survenue reste toujours largement augmenté (d'un facteur au moins 20) par rapport à celui de la population générale [1, 2]. En revanche, le risque relatif de cancer du col est resté stable (environ 5), sans impact clair des traitements sur les courbes d'incidence [2].

Cancers non classant Sida

Les études épidémiologiques récentes montrent une incidence de ces néoplasies deux à trois fois supérieure chez les patients infectés par le VIH par rapport à celle de la population générale [1-3], sans modification d'incidence à l'ère des multithérapies par rapport à la période précédente. Néanmoins, de grandes disparités existent selon le type de néoplasie. Par exemple, le risque relatif de maladie de Hodgkin par rapport à celui de la population générale (estimé à 30) augmente, malgré l'utilisation large des combinaisons antirétrovirales. Les patients infectés par le VIH ont également un risque accru de cancer du poumon, sans doute en partie expliqué par une fréquence plus élevée du tabagisme [4], mais plusieurs études ont montré une augmentation du risque indépendamment du tabagisme [5, 6]. Le risque de cancers liés aux infections à HPV (cancer de l'anus, de la vulve, du pénis, en plus du cancer du col, et peut-être ORL) et aux infections par les virus des hépatites B et C (hépatocarcinome) est également largement augmenté.

Cancer et immunodépression

Une méta-analyse [7] incluant sept études portant sur des patients infectés par le VIH (sans différencier la période pré-1996 de la période postérieure) et cinq études concernant des patients transplantés d'organe a montré une augmentation des risques des mêmes cancers et dans des proportions similaires dans les deux populations par rapport au risque observé dans la population générale. Cela constitue un argument fort pour évoquer un effet de l'immunodépression sur le risque de survenue de ces cancers dans les deux populations. Cette notion est également l'un des principaux résultats apportés par une étude de la cohorte Aquitaine ANRS CO3 [8] qui montrait que le risque de cancers classant Sida augmentait de

24 p. 100 par année d'exposition à une charge virale supérieure à 500 copies/ml et de 33 p. 100 environ par année d'exposition à des CD4 inférieurs à 200/mm³. En ce qui concerne les cancers non classant Sida, le risque augmentait de 18 p. 100 par année d'exposition à des CD4 inférieurs à 500/mm³.

Données des études Oncovih et Mortalité 2005

L'enquête Oncovih (ANRS et Canceropôle Île-de-France) a recensé les nouveaux diagnostics de tumeurs en 2006 en France chez les patients infectés par le VIH.

Six cent quatre-vingt-quatorze tumeurs ont été déclarées, dont 673 avec une description (chez 669 patients). Les lymphomes non hodgkinien et les maladies de Kaposi restent les cancers les plus fréquents avec 145 cas (dont 9 cas de lymphomes cérébraux et 5 de lymphomes des séreuses) et 107 cas (dont 29 viscéraux) respectivement. Au total, les cancers classant Sida représentent 39 p. 100 de tous les cancers diagnostiqués et déclarés en 2006, chez les hommes comme chez les femmes. Chez les hommes, sur 537 tumeurs, les huit localisations les plus fréquemment déclarées étaient les lymphomes non hodgkiniens (120), les maladies de Kaposi (92), les cancers de l'anus (49), du poumon (48), cutanés non mélanomes (43), les maladies de Hodgkin (40), les cancers du foie (32) et ORL (25). Chez les femmes, parmi 136 tumeurs, les huit localisations les plus fréquemment déclarées étaient les lymphomes non hodgkiniens (25), les cancers du sein (19), les maladies de Kaposi (15), les cancers du poumon (15), les maladies de Hodgkin (11), les cancers du col de l'utérus (10), de l'anus (6) et du foie (6). Au-delà de la fréquence des cancers associés à des virus oncogènes, les deux caractéristiques les plus notables sont l'âge médian (47 ans ; EIQ : 41-55 ans), bien plus jeune que l'âge au cancer dans la population générale (FRANCIM 2000 : 66 ans) et le taux médian de CD4 au diagnostic (275/mm³ ; EIQ : 144-446/mm³) bien plus faible que celui observé en 2006 dans la population suivie (ANRS CO4 FHDH : 454/mm³ ; EIQ : 312-634/mm³), ce qui pointe à nouveau le rôle possible de l'immunodépression dans la physiopathogénie des cancers au cours de l'infection par le VIH. Dans un cas sur deux, les patients étaient sous combinaisons antirétrovirales avec une charge virale inférieure à 500 copies/ml (24 p. 100 pour les cancers classant Sida et 62 p. 100 pour les cancers non classant Sida).

L'enquête nationale Mortalité 2005 a noté que les cancers étaient responsables d'un tiers des décès observés en 2005 chez les patients infectés par le VIH, dont 42 p. 100 de cancers classant Sida et 58 p. 100 de cancers non classant Sida [9].

Survie

Les taux de survie à 2 ans après un diagnostic de cancer sont significativement plus faibles chez les patients infectés par le VIH que chez les patients non infectés et ce pour tous les cancers étudiés, sauf le cancer du canal anal, suggérant soit des formes plus sévères, soit une prise en charge moins agressive [10]. Dans l'étude Oncovih, le taux de survie global à un an est de 73 p. 100 (183 décès ont été enregistrés jusqu'à un an), les trois cancers pour lesquels le taux de survie est le plus faible étant le cancer du poumon (35 p. 100), du foie (47 p. 100) et les lymphomes non hodgkiniens (65 p. 100 en excluant les lymphomes cérébraux primitifs et des séreuses).

INFECTIONS GYNÉCOLOGIQUES À PAPILLOMAVIRUS HUMAIN (HPV)

L'infection par les HPV est très fréquente chez les femmes séropositives y compris traitées par antirétroviraux, avec une prévalence de plus de 60 p. 100, quel que soit l'âge [11]. Sa persistance peut entraîner la formation de lésions cervicales intra-épithéliales (CIN)

dont certaines (les CIN-3) sont des lésions précancéreuses. Les effets du traitement anti-rétroviral sur l'infection chronique et le risque de survenue de lésions précancéreuses et de cancer sont au mieux modestes [12]. C'est pourquoi un dépistage par frottis cervical doit être proposé aux femmes séropositives à la découverte de la séropositivité, puis tous les ans.

Modalités de dépistage (Figure 16-1)

Le frottis cervical étant un bon outil de dépistage chez les femmes séropositives, il n'y a pas lieu d'y associer une coloscopie systématique [13].

En France, la recherche des HPV à potentiel oncogène n'est recommandée qu'en cas d'atypies cellulaires de signification indéterminée (ASC-US) au frottis et cela même chez les femmes immunodéprimées. Ce test pourrait être moins spécifique dans ce contexte d'infection fréquente à HPV que dans la population générale.

L'association combinée du frottis et de la recherche des HPV oncogènes pour le diagnostic des lésions cervicales semble un outil prometteur en population générale. Il serait souhaitable que cette stratégie soit rapidement évaluée chez les femmes séropositives.

Conduite diagnostique en cas de frottis anormal

Une coloscopie doit être systématiquement réalisée devant toute anomalie cytologique (ASC-US, lésion de bas grade [LSIL], lésion de haut grade [HSIL]). La coloscopie permet de repérer les lésions et d'orienter les prélèvements biopsiques. Elle doit explorer tout le

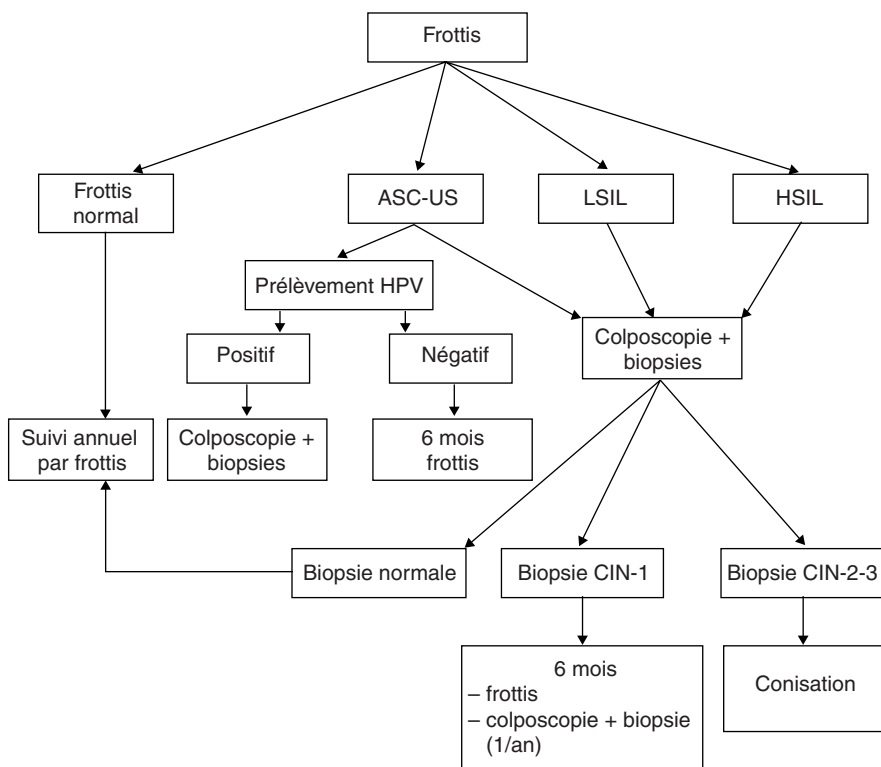


Figure 16-1 Dépistage des lésions du col chez les femmes séropositives.

tractus génital à la recherche de lésions associées. Lorsque la colposcopie ne permet pas d'observer l'intégralité des lésions cervicales, notamment vers le canal endocervical, elle est considérée comme non satisfaisante et doit être suivie d'un curetage de l'endocol.

Lorsque le frottis montre la présence d'atypies cellulaires de signification indéterminée (ASC-US), une recherche des HPV oncogènes par prélèvement cervical peut être proposée avant la colposcopie. Si la recherche est négative, on proposera un nouveau frottis dans six mois. Si elle est positive, on réalisera une colposcopie car le risque de développement d'une lésion est alors deux fois plus élevé [14].

Conduite thérapeutique devant une lésion histologique du col utérin

La conduite dépend du grade de la lésion [15] :

- pour les lésions histologiques malpighiennes de bas grade (CIN-1) : surveillance à type de frottis et colposcopie tous les 6 mois avec biopsie annuelle (sauf en cas de modification mise en évidence à la colposcopie qui impose une biopsie immédiate) ;
- pour les lésions histologiques malpighiennes de haut grade (CIN-2 et 3) : les lésions CIN-2 et 3 doivent être traitées. Les méthodes de résection (électrorésection à l'anse ou conisation au bistouri) sont indiquées, mais la vaporisation-laser est contre-indiquée.

Modalités de surveillance post-thérapeutique des CIN

Les modalités de surveillance post-thérapeutique des CIN doivent tenir compte de la fréquence élevée des récurrences (supérieure à 50 p. 100) chez les femmes séropositives [16]. Une surveillance régulière doit être proposée avec un premier contrôle entre 3 et 6 mois (frottis cervical plus colposcopie et biopsies dirigées ou curetage endocervical si la lésion était de siège endocervical). Les examens seront répétés tous les 6 mois. En cas de récurrence ou de persistance des lésions, le traitement des lésions résiduelles confirmées par l'histologie dépendra de leur sévérité et de leur situation sur le col (nouvelle conisation, hystérectomie).

L'hystérectomie peut être envisagée en cas de pathologie associée (fibromes, etc.) ou de récurrence après conisation. Après hystérectomie, la surveillance comporte des frottis vaginaux réguliers du fait du risque de survenue de lésions à ce niveau.

Indications thérapeutiques et modalités de surveillance post-thérapeutique des carcinomes du col utérin

Dans un carcinome malpighien micro-invasif du col dont l'invasion est inférieure ou égale à 3 mm sans embole lymphatique ou vasculaire, une conisation en zone saine est une modalité thérapeutique suffisante. En présence d'embolies lymphatiques ou vasculaires, une chirurgie plus radicale semble préférable pour apprécier le risque paramétrial et ganglionnaire.

Les modalités de traitement du cancer invasif du col sont les mêmes que pour les femmes immunocompétentes : traitement chirurgical éventuellement associé à une radiothérapie en fonction du stade de la tumeur.

Autres lésions du tractus anogénital

Des condylomes vulvaires sont retrouvés chez près d'une femme séropositive sur 10. Ils sont d'autant plus fréquents que l'immunodépression est importante. Ils ne doivent être biopsiés que s'ils sont pigmentés, indurés ou ulcérés

Des lésions intra-épithéliales de la vulve, du vagin et du canal anal liées à l'infection par les HPV sont retrouvées plus fréquemment chez les femmes séropositives. Il n'existe pas de consensus pour leur prise en charge. Une trentaine de cas de cancers de la vulve ont été rapportés à ce jour. Les lésions du canal anal sont trois fois plus fréquentes en cas de lésions cervicales [17].

Vaccin anti-HPV

Deux vaccins préventifs contre l'infection par les HPV retrouvés dans 70 p. 100 des cancers du col utérin (HPV-16 et 18) sont disponibles. Ils sont efficaces s'ils sont administrés avant les premiers rapports sexuels et l'acquisition de l'infection [18, 19]. Il paraît donc licite de recommander la vaccination HPV chez les adolescentes séropositives pour le VIH, d'autant que celle-ci semble bien tolérée et dénuée de risque dans cette population [20].

INFECTIONS ANALES À PAPILLOMAVIRUS HUMAIN (HPV)

L'infection à HPV au niveau du canal anal peut induire des dysplasies. Les lésions de haut grade sont précurseurs de la survenue du cancer anal.

Les condylomes (également appelés crêtes de coq ou papillomes) sont la lésion macroscopique de l'infection par le HPV. Ils peuvent être plus moins végétants ou plans et ne peuvent se développer que sur une muqueuse épidermoïde (canal ou marge anal). Ils sont bénins mais peuvent être associés à une dysplasie de bas grade jusque dans 50 p. 100 des cas [21].

De nombreuses études menées avant l'ère des trithérapies ont mis en évidence une prévalence et une incidence élevée d'infection à HPV du canal anal, surtout chez les homosexuels infectés par le VIH (90 p. 100), mais aussi, à un moindre degré, parmi les autres patients séropositifs (20-50 p. 100) [22-24]. L'impact de la restauration immunitaire sous trithérapie sur la prévalence des dysplasies anales est encore mal connu. Les premières études disponibles suggèrent que la restauration immunitaire ne s'accompagne pas d'une réduction de la prévalence de l'infection à HPV et des dysplasies anales [25, 26]

L'analyse de la cohorte française FHDH-ANRS CO4 montre, en accord avec d'autres études, qu'il existe une augmentation significative de l'incidence des cas de cancer du canal anal malgré l'introduction des trithérapies, principalement chez les patients homosexuels masculins mais aussi chez les autres patients porteurs du VIH [27, 28]. Ainsi l'incidence globale a-t-elle significativement augmenté à 40 pour 100 000 patients-années dans la période 1999-2004 (75 pour 100 000 patients-années chez les patients homosexuels masculins).

Dépistage et surveillance

L'ensemble de ces données apporte des arguments forts pour proposer un dépistage systématique aux hommes ayant des rapports sexuels anaux car il s'agit de la population nettement la plus à risque. Un dépistage pourra également être proposé chez les femmes ayant une dysplasie du col et chez tout patient ayant un antécédent de condylomes anogénitaux. Dans ce cadre, un examen proctologique annuel incluant un toucher rectal et une anoscopie est recommandé. Celui-ci permettra la réalisation de biopsies des lésions macroscopiquement suspectes. Les résultats de ce bilan proctologique guideront la périodicité de la surveillance ultérieure. La réalisation de ce dépistage nécessite une mobilisation conjointe des médecins prenant en charge les patients infectés par le VIH, des gastro-entérologues et proctologues, et des anatomopathologistes.

Le dépistage des lésions dysplasiques anales par cytologie est prometteur [29], mais encore insuffisamment développé et validé à large échelle. Dans les centres de référence, la sensibilité et la spécificité du dépistage cytologique du canal anal sont équivalentes à celles observées dans le dépistage cytologique des lésions cervicales chez la femme. Selon les études, la sensibilité varie de 81 à 91 p. 100 et la spécificité de 38 à 63 p. 100 [30]. Le *gold standard* reste néanmoins l'histologie qui doit être systématiquement pratiquée en cas de cytologie anormale. Il est recommandé que les proctologues s'initient à la pratique des frottis anaux et que les laboratoires d'anatomopathologie se familiarisent avec l'analyse de

la cytologie anale. À l'avenir, la stratégie de dépistage pourrait être une surveillance par cytologie annuelle puis, en cas de cytologie anormale, la réalisation d'une anoscopie idéalement à « haute résolution » sous colposcope.

Traitement

Les modalités des traitements locaux des dysplasies ne sont pas encore bien codifiées.

Il n'y a pas, à l'heure actuelle, d'essai randomisé qui ait démontré une meilleure efficacité et/ou tolérance de tel ou tel traitement local. La stratégie de prise en charge thérapeutique dépend de la sévérité des lésions (dysplasie de bas grade, dysplasie de haut grade, carcinome in situ), de l'étendue des lésions et de leur topographie intracanalair ou externe. Selon les cas, le traitement peut reposer sur l'électrocoagulation sous anesthésie locale ou générale (suivant l'étendu des lésions), la cryothérapie, l'exérèse laser, l'imiquimod (Aldara®) et la podophyllotoxine (Condyline®). Ces lésions ont un fort taux de récurrence qui impose une surveillance post-thérapeutique.

Les condylomes (avec ou sans dysplasie) sont traités de la même manière.

Le cancer invasif de l'anus est accessible à un traitement associant radiothérapie et/ou chimiothérapie et parfois chirurgie, avec un pronostic d'autant meilleur qu'il est traité précocement avant l'apparition de métastases ganglionnaires.

MALADIE DE KAPOSI

Traitement curatif

Chez un patient naïf d'antirétroviraux, le traitement anti-VIH constitue le traitement de fond de la maladie de Kaposi (MK) avec, à terme, une réponse quasi complète chez la grande majorité des malades [31]. Cette réponse peut être longue à s'établir (3 à 6 mois). Une progression précoce peut survenir dans le mois qui suit l'instauration des antirétroviraux [32, 33]. Cette poussée, assimilée à un syndrome de reconstitution immunitaire, peut être grave, en particulier dans les formes viscérales. Il est donc recommandé de surveiller étroitement toute MK dans les trois premiers mois qui suivent l'instauration du traitement antirétroviral.

Dans les MK cutanées invalidantes, l'adjonction de thérapeutiques locales adjuvantes peut être discutée : laser, cryothérapie, chimiothérapie intralésionnelle (0,1 ml/0,5 cm² d'une solution à 0,2 à 0,3 mg/ml de vinblastine [Velbé®] ou bléomycine ou acide rétinoïque gel topique [Panretin®]), radiothérapie [34]. Dans cette situation, la place d'une chimiothérapie systémique courte (2 à 3 mois) par bléomycine ou doxorubicine liposomiale (Caelyx®) n'a pas été évaluée, mais la toxicité des molécules devrait limiter leur utilisation. La place de l'interféron α 2a recombinant est désormais très restreinte et, de toute façon, contre-indiquée chez les patients immunodéprimés (< 200 CD4/mm³).

Dans le cas de MK évoluée symptomatique, notamment en présence de lésions viscérales (en particulier pulmonaires) ou devant une poussée sévère contemporaine de reconstitution immunitaire, il est recommandé d'initier une chimiothérapie systémique, parallèlement au traitement antirétroviral [34-36]. Celle-ci peut également être proposée en cas de survenue de MK chez un patient échappant aux antirétroviraux. La doxorubicine liposomiale (Caelyx®) administrée à la dose de 20 mg/m² toutes les deux à trois semaines doit être préférée à la classique association adriamycine-vincristine-bléomycine, compte tenu de sa plus grande efficacité et de sa meilleure tolérance en particulier sur le plan cardiaque [35]. Une molécule voisine, la daunorubicine liposomiale (Daunoxome®) est administrée à la dose de 40 à 60 mg/m² toutes les deux semaines.

En cas d'échec sous anthracyclines (environ 50 p. 100 des patients), on peut proposer l'usage des taxanes, paclitaxel (Taxol®) et docétaxel (Taxotère®), qui ont montré une

efficacité de l'ordre de 60 p. 100 dans cette situation [37]. En Europe, seul le paclitaxel, à la dose de 100 mg/m² tous les 15 jours, a l'AMM dans cette indication.

Les nouvelles thérapeutiques ciblées, en particulier sur les mécanismes de l'angiogénèse (telles que bévécizumab et sirolimus), sont en cours d'évaluation dans des essais thérapeutiques.

Coordination de la chimiothérapie et de la thérapeutique antirétrovirale

Elle est décrite dans le dernier paragraphe de ce chapitre.

LYMPHOMES

Leur prise en charge doit être réalisée dans des centres onco-hématologiques de référence ou dans des services prenant en charge des patients VIH ayant une forte expérience des pathologies considérées.

Le contrôle de la réplication virale VIH par les antirétroviraux est associé à une nette amélioration de la survie des patients traités pour un lymphome [38]. Il convient donc, chez des patients naïfs d'antirétroviraux, de débiter un traitement antirétroviral efficace et, chez des sujets prétraités, de l'optimiser.

Coordination de la chimiothérapie des lymphomes et de la thérapeutique antirétrovirale

Elle est décrite dans le dernier paragraphe du présent chapitre.

Lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) systémiques

Principes du traitement

La chimiothérapie de référence reste le protocole CHOP (adriamycine 50 mg/m² J1, vincristine 1,2 mg/m² J1, cyclophosphamide 750 mg/m² J1, prednisone 40 mg/m² J1 à J4 tous les 14 ou 21 jours) ou ses dérivés (variantes portant sur les doses et le mode d'administration) tels le m-Bacod ou surtout l'ACVBP qui est proposé dans des LMNH plus sévères (avec score IPI > 1⁽¹⁾) [39, 40]. La supériorité du CHOP 14 (mêmes doses mais cycles raccourcis à 14 jours), démontrée chez les patients non infectés par le VIH, reste à valider chez les séropositifs.

L'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques doit être plus large que chez les patients non VIH. L'association d'un anticorps monoclonal anti-CD20, le rituximab (Mabthera®), à la chimiothérapie par CHOP (R-CHOP) a démontré sa supériorité chez les patients de plus de 60 ans non VIH. Cette association a été testée chez des sujets porteurs du VIH dans deux essais avec des résultats discordants : l'essai ANRS 085 [41] a montré des résultats très satisfaisants chez les patients ayant des CD4 supérieurs à 200/mm³ et un score IPI inférieur à 2. En revanche, elle donne des résultats encore insuffisants chez les patients ayant ces critères de mauvais pronostic [41, 42]. L'essai nord-américain AMC O10 [43] ne montre pas de bénéfice à l'adjonction de rituximab et un surcroît de décès par infections bactériennes chez des patients ayant moins de 50 CD4/mm³.

(1) Le score IPI est quantifié de 0 à 3, un point donné pour chacun des critères suivants : LDH > normale, Karnofsky < 60 p. 100 (ou ECOG 2 à 4), stade d'Ann Arbor III ou IV.

À ce jour, on peut proposer la stratégie suivante devant un lymphome diffus à grandes cellules B :

- patients ayant un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 50/mm³ et un score IPI de 0 ou 1 : six cycles de R-CHOP ;
- patients ayant un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 50/mm³ et un score IPI supérieur à 1 : soit six CHOP 14 ou quatre ACVBP (l'adjonction de rituximab à l'ACVBP est en cours d'évaluation dans les lymphomes agressifs de l'adulte non infecté par le VIH) suivis d'une consolidation avec prophylaxie méningée ; soit une chimiothérapie suivie d'intensification après recueil de cellules souches (schéma non encore validé) [44] ;
- patients ayant un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 50/mm³ : décision au cas par cas en fonction des antécédents et de l'état général.

Les lymphomes de Burkitt avec atteinte médullaire et/ou méningée doivent être traités avec des chimiothérapies encore plus intensives, dérivées de celles utilisées chez les patients non infectés par le VIH (protocole de type LMB : COP-COPADEM-CYVE). Une prophylaxie méningée intrathécale ou systémique est recommandée.

Les rechutes de lymphomes peuvent être traitées par intensification et autogreffe [45, 46]. Les risques infectieux sont élevés mais des secondes rémissions durables ont été observées chez certains patients.

Lymphome cérébral primitif

Si leur état général le permet, les patients atteints de lymphomes cérébraux peuvent bénéficier, en plus d'un traitement antirétroviral efficace, de protocoles chimiothérapeutiques comprenant le plus souvent de fortes doses de méthotrexate et de corticoïdes [47]. Sinon, seule la radiothérapie cérébrale associée à une corticothérapie ou des chimiothérapies palliatives seront utilisées.

Maladie de Hodgkin [48]

Au cours des maladies de Hodgkin, les formes histologiques de type cellularité mixte ou déplétion lymphocytaire sont observées plus fréquemment chez les patients infectés par le VIH que dans la population générale. La présentation de la maladie y est souvent plus péjorative que dans la population générale.

Le traitement est le même que celui des formes équivalentes en dehors du contexte de l'infection par le VIH et repose sur la chimiothérapie (combinaisons de type ABVD) et la radiothérapie pour les tumeurs localisées.

MALADIE DE CASTELMAN

La maladie de Castleman (MC) est un syndrome lymphoprolifératif associé au virus HHV-8 et souvent associée à une maladie de Kaposi. Sa prise en charge requiert néanmoins des mesures thérapeutiques spécifiques. L'agressivité des poussées de MC est variable mais peut parfois rapidement conduire à une défaillance multiviscérale fatale.

Le traitement actuellement le plus efficace pour contrôler une poussée reste l'étoposide (Celltop®). Utilisé par voie intraveineuse à une posologie entre 100 et 150 mg/m², il permet une régression des symptômes systémiques en 48 heures. Ce traitement peut s'accompagner d'une aggravation initiale des cytopénies et son efficacité est transitoire (8 à 20 jours). Il faut donc envisager un relais per os dès le 10^e jour à une posologie hebdomadaire d'environ 80 à 120 mg/m² [49]. Le caractère potentiellement tératogène de ce médicament impose de trouver une alternative après 3 ou 4 mois de traitement. Parfois, le simple contrôle de l'infection par le

VIH permet de suspendre l'étoposide sans observer de rechute de la MC. Lorsque ce n'est pas le cas, le rituximab, à la dose hebdomadaire de 375 mg/m² pendant 4 semaines consécutives, permet d'obtenir une rémission stable chez 75 p. 100 des patients [50, 51]. Ce traitement s'accompagne parfois initialement de mini-poussées de MC spontanément résolutive, mais aussi chez certains patients de poussées de maladie de Kaposi. Son indication doit donc être discutée en présence d'une maladie de Kaposi non contrôlée. L'intérêt de certains antiviraux comme le ganciclovir ou le cidofovir reste discuté dans cette pathologie [52].

La MC peut se compliquer de l'émergence d'un lymphome agressif HHV-8+. Cette possible évolution doit être suspectée devant toute réponse incomplète ou de très courte durée lors du traitement. La prise en charge rejoint alors celle qui serait utilisée pour un lymphome malin.

CANCERS NON CLASSANTS

De façon générale, et dans l'état actuel des connaissances, il n'a pas été démontré que la prise en charge spécifique d'une néoplasie d'un sujet infecté par le VIH, quelle qu'elle soit, devait différer de celle d'un sujet non infecté par le VIH.

Toutefois, la prise en compte du statut immunitaire, du traitement antirétroviral et des prophylaxies, de la toxicité combinée des différents médicaments et des interactions médicamenteuses sont indispensables.

Cancer bronchique

L'incidence, chez les sujets infectés par le VIH, apparaît deux à quatre fois supérieure à celle de la population générale et semble croître depuis l'avènement des multithérapies antirétrovirales (incidence de 0,7 pour 1 000 patients-années) [54]. Cependant, aucune étude n'a pu ajuster précisément ce risque sur le tabagisme dont la prévalence est chiffrée à 51 p. 100 (IC 95 p. 100 : 49-53) dans la cohorte Aquitaine alors qu'elle n'est que de 34 p. 100 dans la population générale française [55], et l'étude de Clifford ne trouvait aucun cas de cancer des voies aériennes chez les non-fumeurs [56]. La présentation clinique est habituellement avancée et le pronostic moins bon que dans la population générale [57]. Des études épidémiologiques à large échelle devraient permettre d'établir si le risque accru de cancer bronchique des sujets infectés par le VIH est à relier uniquement à une prévalence supérieure du tabagisme ou si d'autres facteurs (viraux, immunologiques, thérapeutiques) sont associés à cet excès de risque. Récemment, une étude de cohorte a ainsi rapporté que l'exposition prolongée à une immunosuppression même modérée (CD4 inférieurs à 500/mm³ pendant un an) augmentait d'environ 20 p. 100 le risque de cancer non classant (à 30 p. 100 de cancers bronchopulmonaires dans cette série) [58].

Sur le plan thérapeutique, aucune étude n'a montré que les patients infectés par le VIH devaient recevoir un traitement différent de celui habituellement recommandé chez les patients non infectés par le VIH, incluant la chirurgie.

Compte tenu de la fréquence des néoplasies bronchiques et ORL, et de leur pronostic très défavorable, la prévention par le sevrage tabagique doit être systématiquement évoquée avec les patients fumeurs. Un contact avec un centre anti-tabac, en tenant compte des symptômes dépressifs et des co-dépendances associées, doit être proposé. Dans la population générale, le tartrate de varénicline (Champix[®], 1 à 2 cp/j pendant 12 semaines) a une efficacité supérieure aux autres molécules classiquement utilisées telles que le bupropion LP (Zyban[®]) ou les substituts nicotiques sous forme de patchs ou gommes. Sa voie de métabolisation ne faisant pas intervenir le cytochrome P450, cette molécule est un candidat crédible pour l'aide au sevrage tabagique chez les patients infectés par le VIH. Cependant, la fréquence de survenue de symptômes dépressifs graves possiblement rapportés à cette molécule doit rendre prudent : une évaluation de la tolérance et de l'efficacité de

cette molécule dans le cadre d'un essai clinique chez les patients infectés par le VIH serait d'intérêt avant de recommander une prescription plus large dans cette population.

Par ailleurs, le maintien ou la restauration d'une immunité satisfaisante doit également constituer un objectif du traitement antirétroviral pour la prévention des néoplasies.

En termes de dépistage, le bénéfice apporté par la réalisation périodique d'une imagerie thoracique (radiographie ou tomodensitométrie) chez les sujets fumeurs infectés par le VIH n'est pas évalué.

Hépatocarcinome

L'incidence et la mortalité associée aux hépatocarcinomes sont en augmentation chez les patients infectés par le VIH. L'incidence est principalement liée aux co-infections par les virus des hépatites B et C, mais aussi à la prise excessive d'alcool et à la fréquence de l'insulino-résistance qui entraîne des stéatohépatites non alcooliques et des cirrhoses métaboliques. La mortalité est surtout liée au diagnostic tardif de ces tumeurs. De nombreux arguments biologiques et épidémiologiques confortent l'idée d'un rôle facilitant du VIH dans la genèse des hépatocarcinomes, impliquant le maintien d'une immunité la plus élevée possible et donc la mise en place précoce d'un traitement antirétroviral chez les patients co-infectés.

Les mesures de prévention de l'hépatocarcinome reposent sur le dépistage systématique des hépatites, leur prise en charge thérapeutique précoce, le sevrage alcoolique, la correction d'une insulino-résistance et la vaccination contre l'hépatite B. Le dépistage de l'hépatocarcinome par la réalisation tous les 3 à 6 mois d'une échographie (complétée d'une échographie de contraste, ou d'une IRM hépatique ou d'une TDM en cas de suspicion d'hépatocarcinome) et d'un dosage de l' α -fœtoprotéine est justifié chez les patients cirrhotiques, qu'ils aient été ou non traités pour leur co-infection.

Dans les stades précoces (tumeur unique de moins de 5 cm ou trois tumeurs de moins de 3 cm), la résection chirurgicale, la transplantation hépatique ainsi que la radiofréquence ou l'alcoolisation chez les patients non opérables peuvent être proposés à visée curative. Dans les stades plus tardifs, la chimio-embolisation améliore la survie chez des patients sélectionnés et peut permettre, en cas de réponse tumorale suffisante, la réalisation d'un traitement curatif [59]. L'injection intra-artérielle hépatique d'iode 131 couplé au lipiodol (Lipiodol[®]) peut avoir un intérêt en situation adjuvante et chez les patients ayant une thrombose porte. Enfin, la place de l'embolisation artérielle par microsphères chargées en yttrium 90 et de la radiothérapie de conformation, dans ces stades tardifs, reste en évaluation et difficile d'accès. Chez les patients infectés par le VIH avec un hépatocarcinome, le maintien d'une charge virale VIH indétectable améliore la survie [60]. L'utilisation des inhibiteurs d'angiogenèse de type tyrosine kinase comme le sorafénib (Nexavar[®]) n'est pas évaluée chez les patients infectés par le VIH et pourrait poser le problème d'interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de protéase via le CYP450 3A4.

Autres cancers

Plusieurs études épidémiologiques ont permis de montrer une incidence accrue de tumeurs du système nerveux central, de la lèvre, du rein, de l'œil, de séminome testiculaire, de leucémie et de mélanomes par rapport à la population générale.

L'excès de risque des leucémies aiguës myéloblastiques pourrait être expliqué par l'augmentation de l'incidence des myélodysplasies au cours de l'infection par le VIH, mais une cause iatrogène n'est pas exclue (chimiothérapie, inhibiteurs nucléosidiques). Les traitements intensifs doivent être envisagés chez ces patients [61].

L'incidence des cancers de la tête et du cou semble également supérieure à la population générale et serait étroitement liée à l'infection par le virus d'Epstein-Barr [62], le rôle de l'HPV étant également évoqué. Enfin, le carcinome conjonctival présente une prévalence importante en Afrique subsaharienne et est associé de façon étroite à l'infection par le VIH

(risque relatif de 10). Les causes du carcinome conjonctival restent indéterminées à ce jour, mais l'infection à HPV et l'exposition aux radiations ultraviolettes sont évoquées comme de possibles circonstances favorisantes.

Prophylaxies des infections opportunistes en cas de chimio- et radiothérapies

L'immunodépression induite par les chimio- et radiothérapies implique la mise en place d'une prophylaxie systématique de la pneumocystose et de la toxoplasmose cérébrale par cotrimoxazole (1 cp à 400 mg/j), quel que soit le niveau initial des lymphocytes CD4. Au décours du traitement immunodépresseur, la prophylaxie ne sera interrompue qu'après s'être assuré de la présence d'un taux de CD4 supérieur à 200/mm³ depuis au moins 3 mois.

Lors de chimiothérapies apaisantes il convient d'évaluer mensuellement, chez les patients ayant des anticorps anti-CMV dans le plasma, la PCR CMV afin d'initier en cas de positivité un traitement prophylactique par valganciclovir (Rovalyce®) (900 mg/j) jusqu'à la fin des cycles de chimiothérapie.

CHIMIOTHÉRAPIE ET TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL

La responsabilité de l'immunodépression, et potentiellement du VIH lui-même, dans les processus d'oncogenèse doit faire proposer une initiation de traitement antirétroviral chez les patients naïfs ou une optimisation de celui-ci chez les sujets prétraités affectés d'une néoplasie, quel que soit le taux de lymphocytes CD4. Ce traitement doit toutefois prendre en compte les problèmes de toxicité cumulée (hématotoxicité de la zidovudine, neurotoxicité de la stavudine associée à la vincristine ou à la vinblastine). Néanmoins, l'initiation ou le changement de traitement antirétroviral ne doit pas retarder le traitement spécifique par chimiothérapie ou radiothérapie de la néoplasie. En particulier, en cas de difficultés digestives (vomissements chimio-induits, mucites), il est préférable de privilégier la chimiothérapie qu'à arrêter transitoirement le traitement antirétroviral.

En cas de suspension thérapeutique, les précautions habituelles concernant les INNTI (arrêt décalé) devront être adoptées et, si l'arrêt est programmé, les associations thérapeutiques dépourvues de cette classe thérapeutique seront privilégiées.

Le recours aux facteurs de croissance hématopoïétique doit être systématiquement évoqué et pourrait diminuer la morbidité de ces patients.

La fonction rénale, en raison du risque d'acidose lactique, doit faire l'objet d'une surveillance régulière, en particulier en cas d'administration de produits néphrotoxiques (sels de platine, fluorouracile), et le traitement antirétroviral peut justifier une adaptation en fonction de la clairance de la créatinine.

Une attention particulière doit être apportée aux patients ayant été ou étant atteints d'une hépatite B répliquative (Ag HBs+/ADN VHB+). Chez ces patients, un traitement par lamivudine, emtricitabine et/ou ténofovir doit être systématiquement poursuivi pour éviter une hépatite de réactivation (en particulier avec le rituximab).

Interactions médicamenteuses entre la chimiothérapie antitumorale et les antirétroviraux

Les interactions sont à craindre lorsqu'il existe une voie métabolique commune entre les agents cytotoxiques et les inhibiteurs de protéase ou les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (Tableau 16-1). Ainsi l'inhibition du cytochrome P450 3A par les IP et en particulier par le ritonavir peut-elle conduire à un surdosage chimiothérapeutique et à

Tableau 16-I Effet des antirétroviraux sur le métabolisme des médicaments antinéoplasiques. (Modifié d'après Antoniou T, Tseng AL. Interactions between antiretrovirals and anti-neoplastic drug therapy. Clin Pharmacokinet, 2005, 44 : 111-145.)

Médicaments antinéoplasiques	Voie métabolique et d'élimination principale	Effet des antirétroviraux sur les concentrations des chimiothérapies associées
Antinéoplasiques cytotoxiques		
Taxanes Docétaxel (Taxotère®) Paclitaxel (Taxol®)	Métabolisme par CYP3A	IP associé au ritonavir⁽¹⁾ Inhibition importante du métabolisme et augmentation des concentrations des cytotoxiques Surveiller la tolérance, voire diminution de posologie IP sans ritonavir⁽¹⁾ Augmentation modérée des concentrations des cytotoxiques Surveillance de la tolérance INNTI Diminution modérée des concentrations des cytotoxiques Conséquences cliniques non évaluées
Alcaloïdes de la pervenche Vincristine (Oncovin®) Vinblastine (Velbé®) Vinorelbine (Navelbine®) Vindésine (Eldésine®) Étoposide, VP16 (Vépéside®) Irinotécan (Campto®) Ifosfamide (Holoxan®) Erlotinib (Tarceva®) Thiotépa Tamoxifène (Novaldex®) Exémestane (Aromasine®)		
Corticostéroïdes Prednisone (Solupred®) Méthylprednisolone (Solu-Médrol®) Dexaméthasone		
Cyclophosphamide (Endoxan®) Dacarbazine (Déticène®) Bortézomib (Velcade®)	Autres CYP	INNTI et certains IP inducteurs (tels que ritonavir ⁽²⁾) Diminution modérée des concentrations des cytotoxiques Conséquences cliniques non évaluées
Melphalan (Alkéran®) Doxorubicine (Adriamycine®) Mitomycine (Amétycine®) Mitoxantrone (Novantrone®) Bléomycine (Bléomycine®)	Autres (conjugaison, etc.)	
Méthotrexate Fluorouracile (Fluorouracile® et, per os, Capécitabine®) Cisplatine Carboplatine	Voie rénale sous forme inchangée	Interactions peu probables
Anticorps monoclonaux antinéoplasiques		
Rituximab (Mabthera®) Alemtuzumab (MabCampath®) Cétuximab (Erbix®) Trastuzumab (Herceptin®) Bévécizumab (Avastin®)	Dégradation peptidique	Interactions peu probables

(1) L'importance de l'inhibition peut varier en fonction des IP associés au ritonavir.

(2) L'effet inducteur potentiel du ritonavir à faible dose et des associations fosamprenavir ou tipranavir avec le ritonavir est très mal évalué.

une augmentation du risque de toxicité. À l'inverse, l'induction enzymatique non spécifique de la majorité des enzymes et transporteurs impliqués dans le métabolisme des médicaments par les INNTI (dont l'étravirine) et certains IP tels que le ritonavir, le tipranavir, le darunavir et l'amprénavir (fosamprénavir) peut entraîner une diminution des concentrations des cytotoxiques et être responsable d'un traitement antitumoral sous-optimal (voir Chapitre 11). Le dosage plasmatique des chimiothérapies n'étant pas réalisé en pratique courante, une modification du traitement antirétroviral, voire sa suspension totale (de 48 heures avant à 48 heures après la cure) ou partielle (comme l'arrêt du seul ritonavir la veille au soir et le matin de la chimiothérapie) peut être envisagée en cas de risque d'interaction.

Les interactions entre les antirétroviraux et le méthotrexate, le 5-fluorouracile ou les dérivés des sels de platine sont, en revanche, peu probables compte tenu de l'élimination par voie rénale sous forme inchangée de ces médicaments.

L'impact des chimiothérapies sur la pharmacocinétique des inhibiteurs de protéase et des inhibiteurs non nucléosidiques, possiblement médié par la glycoprotéine P (Pgp), n'a en revanche pas été évalué.

L'enfuvirtide (T20) peut aussi faire l'objet d'une indication temporaire dans cette situation. Le raltégravir (glucuronococonjugué et donc non métabolisé par un CYP) et le maraviroc (bien que métabolisé par le CYP3A) pourraient constituer des alternatives intéressantes mais se heurtent à un manque d'évaluation.

Points forts

- Il existe des arguments épidémiologiques forts pour évoquer un effet de l'immunosuppression sur le risque de survenue de tumeurs chez les personnes infectées par le VIH.
- Malgré le bénéfice des antirétroviraux, l'incidence des tumeurs classant Sida reste nettement plus élevée chez les patients infectés par le VIH que dans la population générale.
- Dans une moindre mesure, l'incidence des cancers non classant Sida est également supérieure chez les patients infectés par le VIH.
- Les taux de survie à 2 ans après un diagnostic de cancer sont significativement plus faibles chez les patients infectés par le VIH que chez les patients non infectés.
- Le contrôle de la réplication virale VIH par les antirétroviraux est associé à une nette amélioration de la survie des patients traités pour lymphome.

Le groupe d'experts recommande :

- de pratiquer tous les ans chez les femmes séropositives un frottis cervical pour le dépistage des dysplasies (AII). Une coloscopie doit être réalisée devant toute anomalie cytotologique (AII) ;
- de réaliser un examen proctologique (toucher rectal, anoscopie) annuel chez les hommes ayant des rapports sexuels anaux, chez tout patient ayant un antécédent de condylomes anogénitaux et chez les femmes ayant une dysplasie ou un cancer du col utérin (BIII) ;
- chez les patients infectés par le VIH et atteints d'une néoplasie, de débuter un traitement antirétroviral efficace s'ils sont naïfs d'antirétroviraux, quel que soit le taux de lymphocytes CD4 (BIII) ;
- chez les patients sans déficit immunitaire majeur, d'assurer une prise en charge des néoplasies similaire à celle d'un sujet non infecté par le VIH (BIII). Elle impose toutefois de tenir compte des interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux et de la toxicité combinée des différents médicaments. Enfin, la prophylaxie

vis-à-vis de la pneumocystose, de la toxoplasmose et éventuellement de l'infection à CMV doit être instaurée (BII) ;

- de lutter contre le tabagisme en raison de la fréquence des néoplasies bronchiques et ORL chez les sujets séropositifs et de proposer aux patients fumeurs un sevrage tabagique, si possible en relation avec un centre anti-tabac (BIII) ;*
- de dépister systématiquement les co-infections par les virus des hépatites B et C (AII), et de les traiter pour limiter l'incidence des cirrhoses et des hépatocarcinome. Il convient également d'insister sur l'importance du sevrage alcoolique et de prendre en charge l'insulino-résistance (BII). Un dépistage pluri-annuel de l'hépatocarcinome est justifié chez les patients cirrhotiques (AII).*

BIBLIOGRAPHIE

Épidémiologie

1. CLIFFORD GM, POESEL J, RICKENBACH M et al. Cancer risk in the Swiss HIV cohort study : associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97 : 425-432.
2. ENGELS EA, PFEIFFER RM, GOEDERT JJ et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS*, 2006, 20 : 1645-1654.
3. HERIDA M, MARY-KRAUSE M, KAPHAN R et al. Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Oncol*, 2003, 21 : 3447-3453.
4. SAVÈS M, CHÈNE G, DUCIMETIÈRE P et al. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis*, 2003, 37 : 292-298.
5. ENGELS EA, BROCK MV, CHEN J et al. Elevated incidence of lung cancer among HIV-infected individuals. *J Clin Oncol*, 2006, 24 : 1383-1388.
6. KIRK GD, MERLO C, O'DRISCOLL P et al. HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer, independent of smoking. *Clin Infect Dis*, 2007, 45 : 103-110.
7. GRULICH AE, LEEUWEN MT, FALSTER MO, VAJDIC CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients : a meta-analysis. *Lancet*, 2007, 370 : 59-67.
8. BRUYAND M, THIEBAUT R, LAWSON-AYAYI S et al. Immunodeficiency and risk of AIDS-defining and non-AIDS-defining cancers : ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 1998 to 2006. Conference on retroviruses and opportunistic infections, Boston, 3-6 February, 2008 (abstract 15).
9. LEWDEN C, MAY T, ROSENTHAL E et al. Causes of death among HIV-infected adults in France in 2005 and evolution since 2000. *J AIDS*, 2008, *in press*.
10. BIGGAR RJ, ENGELS EA, LY S et al. Survival after cancer diagnosis in persons with AIDS. *J AIDS*, 2005, 39 : 293-299.

Infections gynécologiques à HPV

11. KOJIC EM, CU-UVIN S. Update : human papillomavirus infection remains highly prevalent and persistent among HIV-infected individuals. *Curr Opin Oncol*, 2007, 19 : 464-469.
12. HEARD I, PALEFSKY JM, KAZATCHKINE MD. The impact of HIV antiviral therapy on human papillomavirus (HPV) infections and HPV-related diseases. *Antivir Ther*, 2004, 9 : 13-22.
13. KITCHENER H, NELSON L, ADAMS J et al. Colposcopy is not necessary to assess the risk to the cervix in HIV-positive women : an international cohort study of cervical pathology in HIV-1 positive women. *Int J Cancer*, 2007, 121 : 2484-2491.
14. DUERR A, PARAMSOTHY P, JAMIESON DJ et al. Effect of HIV infection on atypical squamous cells of undetermined significance. *Clin Infect Dis*, 2006, 42 : 855-861.
15. ANAES. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. Paris, ANAES, 2002 : 2-22.

16. HEARD I, POTARD V, FOULOT H et al. High rate of recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after surgery in HIV-positive women. *J AIDS*, 2005, *39* : 412-418.
17. PALEFSKY JM, HOLLY E, RALSTON M. Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Infect Dis*, 2001, *183* : 383-391.
18. PAAVONEN J, JENKINS D, BOSCH FX et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women : an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2007, *369* : 2161-2170.
19. AULT KA. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ : a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet*, 2007, *369* : 1861-1868.
20. WEINBERG A, SONG L, HANDELSMAN E et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent vaccine to prevent human papillomavirus in HIV-infected children : IMPACT P1047. 15th Conference of retrovirus and opportunistic infections, 2008 (abstract) 619.

Infections anales à HPV

21. ABRAMOWITZ L, BENABDERRAHMANE D, RAVAUD P et al. Anal squamous intraepithelial lesions and condyloma in HIV-infected heterosexual men, homosexual men and women : prevalence and associated factors. *AIDS*, 2007, *21* : 1457-1465.
22. MELBYE M, SMITH E, WOHLFAHRT J et al. Anal and cervical abnormality in women : prediction by human papillomavirus tests. *Int J Cancer*, 1996, *68* : 559-564.
23. PALEFSKY JM, HOLLY EA, HOGEBOM CJ et al. Virologic, immunologic, and clinical parameters in the incidence and progression of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual men. *J AIDS Hum Retrovirol*, 1998, *17* : 314-319.
24. PIKETTY C, DARRAGH TM, DA COSTA M et al. High prevalence of anal HPV infection and anal cancer precursors among HIV-infected individuals in the absence of anal intercourse. *Ann Intern Med*, 2003, *138* : 453-459.
25. PIKETTY C, DARRAGH TM, HEARD I et al. High prevalence of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive men despite use of highly active antiretroviral therapy. *Sex Transm Dis*, 2004, *31* : 96-99.
26. PALEFSKY JM, HOLLY EA, EFIRD JC et al. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS*, 2005, *19* : 1407-1414.
27. BOWER M, POWLES T, NEWSOM-DAVIS T et al. HIV-associated anal cancer : has highly active antiretroviral therapy reduced the incidence or improved the outcome ? *J AIDS*, 2004, *37* : 1563-1565.
28. PIKETTY C, SELINGER-LENEMAN H, GRABAR S et al. Marked increase in the incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients despite treatment with cART. *AIDS*, 2008, *in press*.
29. GOLDIE SJ, KUNTZ KM, WEINSTEIN MC et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions in homosexual and bisexual HIV-positive men. *JAMA*, 1999, *281* : 1822-1829.
30. FOX PA, SEET JE, STEBBING J et al. The value of anal cytology and human papillomavirus typing in the detection of anal intraepithelial neoplasia : a review of cases from an anoscopy clinic. *Sex Transm Infect*, 2005, *81* : 142-146.

Maladie de Kaposi

31. DUPONT C, VASSEUR E, BEAUCHET A et al. Long-term efficacy on Kaposi's sarcoma of highly active antiretroviral therapy in a cohort of HIV-positive patients. *AIDS*, 2000, *14* : 987-993.
32. DEZUBE BJ. New therapies for the treatment of AIDS-related Kaposi sarcoma. *Curr Opin Oncol*, 2000, *12* : 445-449.
33. BOWER M, NELSON M, YOUNG AM et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*, 2005, *23* : 5224-5228.
34. MARTIN-CARBONERO L, BARRIOS A, SABALLS P et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy alone in HIV patients with Kaposi's sarcoma. *AIDS*, 2004, *18* : 1737-1740.
35. NORTHFELT DW, DEZUBE BJ, THOMMES JA et al. Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma : results of a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol*, 1998, *16* : 2445-2451.

36. GILL PS, WERNZ J, SCADDEN DT et al. Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*, 1996, *14* : 2353-2364.
37. GILL PS, TULPULE A, ESPINA BM et al. Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*, 1999, *17* : 1876-1883.

Lymphomes

38. BESSON C, GOUBAR A, GABARRE J et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood*, 2001, *98* : 2339-2344.
39. TILLY H, LEPAGE E, COIFFIER B et al. Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2003, *102* : 4284-4289.
40. MOUNIER N, SPINA M, GABARRE J et al. AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma : final analysis of 485 patients treated with risk-adapted intensive chemotherapy. *Blood*, 2006, *107* : 3832-3840.
41. BOUE F, GABARRE J, GISSELBRECHT C et al. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2006, *24* : 4123-4128.
42. RIBERA JM, ORIOL A, MORGAGES M et al. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma : results of a phase II trial. *Br J Haematol*, 2008, *140* : 411-419.
43. KAPLAN LD, LEE JY, AMBINDER RF et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphom : AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood*, 2005, *106* : 1538-1543.
44. SPITZER TR, AMBINDER RF, LEE JY et al. Dose-reduced busulfan, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation for human immunodeficiency virus-associated lymphoma : AIDS Malignancy Consortium study 020. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008 *14* : 59-66.
45. CAMPBELL P, HAND H, GIBSON J et al. Syngenic stem cell transplantation for HIV-related lymphoma. *Br J Haematol*, 1999, *3* : 795-798.
46. GABARRE J, AZAR N, AUTRAN B et al. High-dose therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for HIV-1-associated lymphoma. *Lancet* 2000, *355* : 1071-1072.
47. JACOMET C, GIRARD PM, LEBRETTE MG et al. Intravenous methotrexate for primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma in AIDS. *AIDS*, 1997, *11* : 1725-1730.
48. SPINA M, SANDRI S, TIRELLI U. Hodgkin's disease in HIV-infected individuals. *Curr Opin Oncol*, 1999, *11* : 522-526.

Maladie de Castleman

49. SCOTT D, CABRAL L, HARRINGTON WJ Jr. Treatment of HIV-associated multicentric Castleman's disease with oral etoposide. *Am J Hematol*, 2001, *66* : 148-150.
50. GÉRARD L, BÉREZNE A, GALICIER L et al. Prospective study of rituximab in chemotherapy-dependent human immunodeficiency virus associated multicentric Castleman's disease : ANRS 117 CastlemaB Trial. *J Clin Oncol*, 2007, *25* : 3350-3356.
51. BOWER M, POWLES T, WILLIAMS S et al. Brief communication : rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med*, 2007, *147* : 836-839.
52. CASPER C, NICHOLS WG, HUANG ML et al. Remission of HHV-8 and HIV-associated multicentric Castleman disease with ganciclovir treatment. *Blood*, 2004, *103* : 1632-1634.

Cancers non classants

53. BONNET F, LEWDEN C, MAY T et al. Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer*, 2004, *101* : 317-324.
54. BOWER M, POWLES T, NELSON M et al. HIV-related lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2003, *17* : 371-375.
55. BÉNARD A, TESSIER JF, RAMBELOARISOA J et al. HIV infection and tobacco smoking behaviour : prospects for prevention ? ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2002. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006, *10* : 378-383
56. CLIFFORD GM, POSESEL J, RICKENBACH et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort study : associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Nat Cancer Inst*, 2005, *97* : 425-432.

57. TIRELLI U, SPINA M, SANDRI S et al. Lung carcinoma in 36 patients with human immunodeficiency virus infection. The Italian cooperative group on AIDS and tumors. *Cancer*, 2000, *88* : 563-569.
58. BRUYAND M, THIÉBAUT R, LAWSON-AYAYI S et al. Immuno-virological and therapeutic factors associated with the occurrence of AIDS and non-AIDS cancers in HIV infected patients. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 3-6 February 2008, Boston (poster 15).
59. BRUNO R, PUOTI M, FILICE C et al. Management of hepatocellular carcinoma in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Hepatol*, 2006, *44* : S146-S150.
60. BRAU N, FOX RK, XIAO P et al. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients : a US-Canadian multicenter study. *J Hepatol*, 2007, *47* : 527-537.
61. SUTTON L, GUENEL P, TANGUY M. Acute myeloid leukaemia in HIV-infected adults : epidemiology, treatment feasibility and outcome. *Br J Haematol*, 2001, *112* : 900-908.
62. POWLES T, POWLES J, NELSON M et al. Head and neck cancer in patients with human immunodeficiency virus-1 infection : incidence, outcome and association with Epstein-Barr virus. *J Laryngol Otol*, 2004, *118* : 207-212.

Immunothérapie de l'infection par le VIH

En l'absence de traitements disponibles dans le domaine de l'immunothérapie, si ce n'est la poursuite de l'interleukine 2 (IL-2) chez les patients en recevant déjà, ce chapitre n'a pas pour objet essentiel de produire des recommandations mais plutôt de fournir une mise à jour des connaissances.

L'objectif des stratégies d'immunothérapie, par l'utilisation de cytokines, de vaccins thérapeutiques ou d'immunomodulateurs, est d'accélérer ou d'améliorer la restauration immunitaire et/ou le contrôle de la réplication virale en association aux traitements antiviraux ou après leur arrêt. Ces objectifs sont à considérer en 2008 au regard des données de physiopathologie et d'épidémiologie de l'infection. Il est clair que la baisse des CD4 n'est que partiellement expliquée par le niveau de charge virale et que des facteurs de l'hôte, mais également le degré d'activation du système immunitaire, jouent un rôle essentiel dans le déficit immunitaire. D'autre part, le niveau de restauration immunitaire obtenu avec les antiviraux, s'il permet de réduire les événements Sida, est insuffisant pour obtenir un taux de mortalité ou morbidité proche de la population générale sauf pour les patients ayant un taux de lymphocytes T CD4 élevé (seuil de 500/mm³) de manière prolongée.

Au cours des deux dernières années, trois essais ANRS de phase II/III d'utilisation de l'IL-2 se sont achevés. Les résultats des essais Interstart (ANRS 119) et Étoile (ANRS 123) ont été communiqués [1-3]. Les résultats de l'essai Iliade ANRS 118 seront disponibles fin 2008. Les résultats des deux essais internationaux de phase III (ANRS 101 Esprit ; ANRS 122 Silcaat) seront disponibles au début de l'année 2009. En France, l'utilisation de l'IL-2 dans le cadre de l'ATU pour de nouveaux patients n'est plus possible, seuls les patients ayant reçu de l'IL-2 avant fin 2006 pouvant continuer à recevoir l'IL-2 si besoin. La cohorte ANRS (cohorte CO14) de suivi à long terme des patients ayant reçu de l'IL-2 dans le cadre des essais cliniques ou de l'ATU, est en cours de recrutement. Son objectif est d'évaluer la tolérance clinique à long terme de l'IL-2. Les résultats de l'administration à doses répétées d'IL-7 ont été rapportés [4-6]. Les résultats d'essais d'immunisation thérapeutique chez des patients traités par antirétroviraux précocement [7] ou à la phase chronique [8-10] de l'infection ont également été rapportés. Les résultats encourageants obtenus restent à confirmer ; ils pourraient permettre d'identifier des stratégies vaccinales prometteuses ainsi que les patients qui pourraient en bénéficier lors des futurs essais.

IMMUNOTHÉRAPIE NON SPÉCIFIQUE

Interleukine 2

Données des essais cliniques

L'administration de cures intermittentes (toutes les 6 à 8 semaines) d'IL-2 permet d'accélérer la restauration des lymphocytes T CD4 à des taux supérieurs à ceux obtenus avec les antiviraux. Cela a été démontré par plusieurs équipes et dans plusieurs essais de phase II (*in* [11, 12]). Cet effet est observé chez les patients ayant un taux de lymphocytes T CD4

supérieur à 200/mm³ mais également, avec cependant une amplitude plus faible, chez les sujets avec un taux de lymphocytes T CD4 plus bas. La réponse à l'IL-2 est vraisemblablement influencée par le niveau de l'activation immunitaire. L'amplitude de la réponse est également dépendante du nombre de cures administrées (3-6 cures), surtout chez les sujets ayant un taux de lymphocytes T CD4 bas. Les effets indésirables sont dépendants de la dose d'IL-2 (les doses habituelles sont de 4,5-7,5 MUI 2 fois par jour). Ils sont quasi constants, surviennent dans les 2 à 3 derniers jours de la cure et disparaissent 24 heures après. Ces effets secondaires sont prévisibles et contrôlables par des traitements adaptés (*voir plus loin*). L'information du patient avant le début des cures et le respect strict des mesures de prévention des effets indésirables sont les meilleures garanties d'obtention d'une bonne réponse à l'IL-2. Plusieurs essais confirment l'absence d'augmentation de la charge virale VIH plasmatique, même en l'absence d'antiviraux (essai ANRS 119), ou du taux d'ADN viral, chez les patients traités par IL-2. Enfin, l'effet de l'IL-2 se maintient à long terme.

Le mécanisme d'action de l'IL-2 est incomplètement connu, mais les données les plus récentes suggèrent que l'effet de cette cytokine passe par une expansion, puis par un allongement de la survie des lymphocytes T CD4. L'IL-2 permet également d'amplifier, de maintenir ou de restaurer certaines fonctions du système immunitaire, et de diminuer l'activation du système immunitaire dont le rôle dans la diminution des CD4 au cours de l'histoire naturelle de l'infection par le VIH est probablement important. Les études phénotypiques ont en effet montré une expansion globale des populations CD4 naïves et mémoires sous IL-2 ainsi qu'une diminution de l'expression des marqueurs d'activation lymphocytaire (HLA-DR, CD38).

Ces données constituent le rationnel des essais réalisés dans les deux dernières années (essai ANRS 118, 119 et 123). L'efficacité potentielle de l'IL-2 à maintenir/restaurer le taux des lymphocytes T CD4 a été évaluée dans des essais de stratégies chez les patients aux différentes étapes de leur prise en charge : patients naïfs de traitement antirétroviral (essai ANRS 119 Interstart) ; à la phase chronique de l'infection avant arrêt des antirétroviraux (essai ANRS 118 Iliade) ; ou en situation d'échec immunologique et/ou virologique (essai ANRS 123 Étoile).

Dans l'essai Étoile (ANRS 123), les patients ayant un taux de lymphocytes T CD4 inférieur à 200/mm³, une charge virale plasmatique supérieure à 10 000 copies/ml et un score génotypique de résistance montrant moins de deux médicaments actifs ont été randomisés pour recevoir huit cures d'IL-2 en sous-cutané (4,5 MUI 2 fois par jour pendant 5 jours), associés à un traitement optimisé versus le traitement optimisé seul. Chez ces patients en échec sévère immunovirologique (CD4 et charge virale à l'entrée de l'essai : 5-8/mm³ et 4,9-5,1 log₁₀ copies/ml), l'IL-2 n'a pas démontré de bénéfice ni biologique ni clinique [3]. Ces résultats démontrent l'inefficacité de l'IL-2 chez les patients très avancés dans le déficit immunitaire avec une charge virale élevée.

Les résultats de l'essai ANRS 119 [1, 2] ont montré qu'une stratégie de traitement par IL-2 chez des patients asymptomatiques, ayant plus de 300 CD4/mm³ et naïfs de traitement antiviral, était capable de différer la mise en route d'une trithérapie par le biais d'une augmentation significative des CD4. Dans cet essai, 130 patients ont été randomisés pour recevoir 3 à 4 cures d'IL-2 (4,5 MUI 2 fois par jour pendant 5 jours) la première année et 1 à 2 cures d'entretien la seconde année. L'augmentation des CD4 a été significative dès la semaine 24 dans le bras IL-2 (+83 versus -27 dans le bras témoin) et s'est confirmée à la semaine 96 (+51 versus -64). Le taux d'échec de la stratégie à 96 semaines (défini par un taux de CD4 confirmé inférieur à 300/mm³, l'initiation d'une trithérapie, l'apparition d'un événement Sida ou d'un décès) est de 61 p. 100 dans le bras témoin (pas de traitement) et de 36 p. 100 dans le bras IL-2. Ce bénéfice a été confirmé à plus long terme (suivi à 150 semaines). L'analyse des facteurs prédictifs de l'échec montre que, chez les patients traités par IL-2 ayant une charge virale inférieure à 4,5 log copies/ml, le taux d'échec est de 34 p. 100 versus 90 p. 100 dans le bras contrôle. Soixante-quinze pour cent des patients du bras IL-2 sont restés sans trithérapie après 150 semaines de suivi, alors que ce pourcentage n'était que de 16 p. 100 chez les patients du bras contrôle ayant une charge virale inférieure à 4,5 log.

À long terme

L'absence de données épidémiologiques sur la tolérance clinique à long terme de l'IL-2 a conduit à la mise en place d'une cohorte (cohorte ANRS C014 « cohorte IL-2 ») afin de colliger des données rétrospectives et prospectives sur la tolérance de l'IL-2 administrée dans le cadre des essais de l'ANRS ou de l'ATU. Récemment, la survenue de lymphomes a été observée dans les essais ANRS Interstart et Étoile, mais non exclusivement chez des patients recevant de l'IL-2. Ces lymphomes sont survenus chez des patients ne recevant pas de traitement antirétroviral ou à des stades avancés de l'infection en grave échec immunovirologique. Les premières données de la « cohorte IL-2 » C014, rapportées en 2006 [13], concernant 745 patients ayant reçu au moins une cure d'IL-2 dans les essais de l'ANRS ou l'ATU et suivis en médiane 35 mois, n'ont pas montré de risque plus élevé de lymphomes non hodgkiniens chez ces patients, mais plutôt une incidence plus faible comparée à une population de 67 896 émoins.

La relation entre l'efficacité biologique de l'IL-2 et un bénéfice clinique en termes de prévention des événements classant Sida n'a pas été démontrée à ce jour. Cette question est posée au sein de deux essais internationaux de phase III : essai NIH/ANRS 122 SIL-CAAT (patients ayant un taux de lymphocytes T CD4 < 300/mm³ et une charge virale < 10 000 copies/ml) et ESPRIT (patients ayant un taux de lymphocytes T CD4 > 300/mm³, essai ANRS 101). La fin de ces deux essais est prévue en décembre 2008.

Recommandations sur l'utilisation de l'interleukine 2 et la prévention des effets indésirables

Ces recommandations sont présentées en annexe à la fin de ce chapitre.

Interleukine 7

L'IL-7 est une cytokine sécrétée par les cellules stromales de la moelle osseuse et l'épithélium thymique. Elle joue un rôle fondamental dans la régulation de l'homéostasie lymphocytaire T périphérique (prolifération/survie) mais également dans la production thymique (*in* [14]). Plusieurs études ont montré une corrélation inverse entre les taux sériques d'IL-7 et le nombre de lymphocytes T CD4 chez les patients infectés par le VIH, suggérant un contrôle rétro-actif de stimulation de la production de cette cytokine. Les résultats de deux essais de phase I ont été rapportés [4-6]. L'administration de doses répétées d'IL-7 (3 fois par semaine, 8 injections) chez des patients ayant 100-400 CD4/mm³ et une charge virale inférieure à 50 copies/ml s'accompagne d'une augmentation significative des lymphocytes T CD4 et CD8, dépendante de la dose administrée (3 et 10 µg/kg) [4]. L'augmentation est durable jusqu'à 48 semaines après arrêt de l'IL-7 [5]. La tolérance de l'IL-7 est bonne et ne s'accompagne pas d'effets généraux. Des blips minimes de réplication virale ont été observés chez les patients traités avec les plus fortes doses. Ce possible effet de l'IL-7 sur la réplication virale est en cours d'analyse dans l'essai de phase I/II en cours, avec une forme glycosylée de l'IL-7 administrée une fois par semaine en sous-cutané.

IMMUNOTHÉRAPIE SPÉCIFIQUE DE L'INFECTION PAR LE VIH

Un certain nombre d'observations cliniques (baisse de la charge virale après la primo-infection contemporaine de l'apparition des réponses immunitaires spécifiques lymphocytes T CD4 et CD8 ; patients spontanément asymptomatiques à long terme, sujets exposés non infectés) ou expérimentales (retard de survenue de la maladie après immunisation par vaccins anti-VIH ou, au contraire, accélération de l'évolution de

l'infection après déplétion des cellules T cytotoxiques dans les modèles macaques) suggèrent que le système immunitaire est capable de contrôler efficacement pendant des années la réplication virale. Même si les effecteurs immunitaires de ce contrôle ne sont pas complètement identifiés, le rôle de la réponse immunitaire cellulaire anti-VIH semble fondamental. L'objectif de l'immunisation thérapeutique est d'induire, d'élargir et d'amplifier une réponse immunitaire spécifique anti-VIH, éventuellement en préparation à l'arrêt et/ou l'allègement thérapeutique (*in* [15]).

Les résultats de plusieurs essais de phase II d'immunisation thérapeutique ont été rapportés (*in* [15]). Différents immunogènes ont été évalués dans des schémas restant à optimiser. Il s'agit de peptides représentant des séquences du VIH capables d'induire des réponses spécifiques polyépitopiques T CD4 et CD8 chez les volontaires non infectés, comme les lipopeptides du VIH (évalués dans les essais ANRS 093 et 095) [7-9], de vecteurs viraux (Fowlpox dans l'essai Avipox, CanaryPox ALVAC-VIH dans les essais ANRS [10]) recombinants pour des gènes du VIH, de vaccins ADN ou de virus inactivés.

Globalement, les résultats de ces essais ne sont pas univoques, mais apportent des informations importantes pour le développement futur de cette approche [15]. En effet, l'analyse des différences observées au cours de ces essais permet d'améliorer les stratégies d'immunisation thérapeutique et également de définir les patients qui pourraient bénéficier au mieux de ces stratégies. Les résultats obtenus chez les patients à la phase chronique de l'infection sont plus encourageants et montrent qu'il est possible d'induire des réponses T CD4 et CD8 spécifiques chez ces patients.

Points forts

- La prescription d'IL-2 dans le cadre de l'ATU reste possible pour les patients ayant débuté l'IL-2 sous ATU avant 2006 selon l'indication suivante : taux d'ARN VIH plasmatique inférieur à 5 000 copies/ml avec un taux de lymphocytes T CD4 inférieur à 200/mm³, malgré un traitement antiviral efficace depuis au moins 6 mois.
- Le suivi à moyen et long terme de la tolérance de l'IL-2, notamment dans le cadre de la cohorte prospective CO14.

BIBLIOGRAPHIE

1. MOLINA JM, LEVY Y, FOURNIER I et al. for the Interstart (ANRS 119) study team. Intermittent interleukin-2 (IL-2) therapy to defer antiretroviral therapy (ART) in patients with human immunodeficiency virus infection (ANRS 119 Interstart trial). 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Chicago, 17-30 September 2007.
2. MOLINA JM, LEVY Y, FOURNIER I et al. for the ANRS 119 Interstart study team. Predictors of slow disease progression in antiretroviral (ART) naive HIV-1 infected patients treated with IL-2 : three year extended follow-up of the Interstart ANRS 119 trial. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 3-6 February 2008.
3. VIARD JP, FAGARD C, ROUZIOUX C et al. and the ANRS 123 Etoile trial group. Immunological success is predicted by enfuvirtide but not interleukin-2 in immunocompromised patients, final results of the ANRS 123 Etoile randomized trial. Abstract 701. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 3-6 February 2008.
4. LEVY Y, WEISS L, VIARD JP et al. Repeated r-hIL-7 doses improve T cell recovery in HIV-1 infected patients enrolled in a phase I/II multicentric study. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection, Los Angeles, 25-28 February, 2007.

5. LEVY Y, WEISS L, GOUJARD C et al. Sustained immunological efficacy of repeated r-hIL-7 doses in HIV-1 infected patients. Long term follow-up of a phase I/II multicenter study. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 3-6 February 2008.
6. SERETI I. rhIL7 in HIV-1 infected subjects with CD4 T cell count ≥ 100 cells/ μ L and viral load $< 50,000$ c/mL : results from a phase I, randomized placebo-controlled double-blinded study (ACTG_5214). 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles, 2007.
7. GOUJARD C, MARCELLIN F, HENDEL-CHAVEZ H et al. for the Primovac-ANRS 095 study group. Interruption of antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection : impact of a therapeutic vaccination strategy combined with interleukin IL-2 compared with IL-2 alone in the ANRS 095 randomized study. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2007, 23 : 1105-1113.
8. LEVY Y, GAHERY-SEGARD H, DURIER C et al. Immunological and virological efficacy of a therapeutic immunization combined with interleukin-2 in chronically HIV-1 infected patient. *AIDS*, 2005, 19 : 279-286.
9. LEVY Y, DURIER C, LASCAUX AS et al. and the ANRS 093 study group. Sustained control of viremia following therapeutic immunization in chronically HIV-1 infected individuals. *AIDS*, 2006, 20 : 405-413.
10. TUBIANA R, CARCELAIN G, VRAY M et al. Therapeutic immunization with a human immunodeficiency virus (HIV) type 1-recombinant canarypox vaccine in chronically HIV-infected patients : The Vacciter Study (ANRS 094). *Vaccine*, 2005, 23 : 4292-4301.
11. LEVY Y. Cytokine-based modulation of immune function in HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*, 2006, 1 : 67-69.
12. MARCHETTI G, FRANZETTI F, GORI A. Partial immune reconstitution following highly active antiretroviral therapy : can adjuvant interleukin-2 fill the gap ? *J Antimicrob Chemother*, 2005, 55 : 401-409.
13. FONTAS E, KOUSIGNIAN I, PRADIER C et al. for the ANRS CO4 and CO14 study groups. Effect of interleukin-2 therapy on lymphoma's occurrence in HIV-infected patients. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Denver, 2006, abstract 824,
14. LELIÈVRE JD, LEVY Y. Perspectives on interleukin-7 therapy in HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*, 2007, 2 : 228-233.
15. LEVY Y. Preparation for antiretroviral interruption by boosting the immune system. *Curr Opin HIV AIDS*, 2008, 3 : 118-123.

ANNEXE 1. RECOMMANDATIONS POUR LA PRESCRIPTION D'INTERLEUKINE 2

Prescription systématique dès le premier jour de la cure

- Traitement antipyrétique toutes les 4 à 6 heures par paracétamol (1 g/prise) en alternance avec aspirine (1 g/prise). La prescription d'AINS est possible, mais elle impose la surveillance de la fonction rénale en raison du risque de néphrotoxicité en association avec l'IL-2. L'utilisation de faibles doses de corticostéroïdes ne semble pas efficace sur la prévention des effets indésirables et limite l'effet de l'IL-2 sur l'augmentation des lymphocytes T CD4.
- Prévention des gastrites par inhibiteurs de la pompe à protons. L'utilisation classique de l'oméprazole sera discutée, ou remplacée, en fonction du traitement antiviral en raison du risque d'interactions médicamenteuses, notamment avec la prise d'atazanavir.
- Prévention des mucites par des bains de bouche pluriquotidiens avec sérum bicarbonaté et antifongiques.
- Prévention des manifestations allergiques par antihistaminiques. Dans certains cas, les manifestations qui surviennent dès la première injection d'IL-2 peuvent être atténuées en débutant la prise d'antihistaminiques quelques jours avant le début de la cure.
- Boissons chaudes et légèrement salées.
- Prévention des effets indésirables locaux (douleur, nodules) liés à l'injection de l'IL-2 par une rotation des points de piqûre et la recommandation d'administrer l'IL-2 conservée à température ambiante 15 minutes avant l'injection

En cas de besoin

- Anti-émétiques et antidiarrhéiques.
- Hydroxyzine le soir au coucher en cas de manifestations cutanées diffuses prurigineuses.

Adaptation des doses

- En cas d'effets secondaires importants (fièvre prolongée > 39 °C, diarrhée, réactions allergiques cutanées), il peut être recommandé de réduire la dose d'IL-2 de 1,5 MUI/injection ou de sauter une injection, plutôt que d'interrompre la cure avant le 5^e jour. À la cure suivante, la posologie initiale peut être reprise ou définitivement réduite en fonction de la tolérance globale de la cure, de l'intensité et du type des effets secondaires.

Prise en charge des situations d'exposition au risque viral

La mise en œuvre des recommandations de traitement post-exposition (TPE) repose sur un dispositif hospitalier transversal, défini dans ses objectifs et son organisation par la circulaire du 13 mars 2008 [1]. Il permet l'accès rapide au traitement, mais aussi la prise en charge globale et la prévention des situations d'exposition au risque viral.

Le dispositif actuel repose essentiellement sur les structures suivantes : aux heures ouvrables, les consultations de maladies infectieuses ou de médecine avec une orientation ou une expertise en maladies infectieuses ou les consultations de dépistage anonyme et gratuit, et aux heures non ouvrables les services d'accueil des urgences.

Les COREVIH devraient assurer la coordination, l'évaluation et l'adaptation du dispositif. Ces comités pourraient également participer à la diffusion de l'information afin que toute personne potentiellement exposée à un risque viral et, a fortiori, au VIH connaisse l'existence du dispositif et la possibilité d'accès à une intervention thérapeutique. Cette possibilité est bien connue des personnels soignants, mais moins connue des populations infectées par le VIH et des personnes à risque élevé d'acquisition de l'infection par le VIH et en situation de précarité. Les campagnes d'information devraient aussi insister sur l'intérêt de faire venir les deux partenaires dans les suites d'un rapport non protégé pour éviter des traitements non justifiés.

ACCIDENTS EXPOSANT AU SANG (AES) EN FRANCE

Depuis les années 1990, de nombreux efforts de prévention ont été faits afin de limiter le risque d'AES lors des gestes infirmiers, notamment intravasculaires, les plus à risque. L'incidence des piqûres chez les infirmier(ère)s de médecine et de réanimation (IDE) a été divisée par 4 en 10 ans en France d'après une étude GERES [2] : 7 pour 100 IDE/an en 2000 pour 30 pour 100 IDE/an en 1990 ; 4,72 pour 100 000 gestes réalisés en 2000 pour 18,12 pour 100 000 en 1990. Cette décroissance est certainement due à une meilleure application des mesures de prévention (39 p. 100 des piqûres évitables par les précautions « standard » en 2000 contre 53 p. 100 en 1990), mais l'utilisation de matériels de sécurité a eu également un impact : ainsi, le taux de piqûres pour 100 000 gestes réalisés en intra-veineux (prélèvement simple, prélèvement pour hémoculture ou pour pose ou dépose de perfusion) est de 4,4 pour 100 000 dans les services équipés de matériels sécurisés (plus de 66 p. 100 de leurs commandes en matériel sécurisé) pour chacun de ces quatre gestes, alors qu'il est de 17,8 pour 100 000 dans les services non dotés (moins de 33 p. 100 des commandes en matériel sécurisé, risque relatif : 0,24). Ces résultats sont retrouvés dans d'autres pays, confirmant l'intérêt des matériels de sécurité.

Une surveillance nationale des AES est réalisée en France depuis 2003, sous l'égide du Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN) [3]. En 2005, 13 949 AES ont été notifiés aux médecins du travail de 385 établissements participants, correspondant à 158 470 lits (13 p. 100 des établissements de santé et

34,3 p. 100 des lits). L'incidence des AES en 2005 est de 8,8 pour 100 lits d'hospitalisation (17 dans les CHU, du fait d'un nombre plus important de gestes invasifs réalisés par lit). Sur la base des données de la DREES recensant en France 461 774 lits d'hospitalisation, on peut estimer à 40 620 le nombre d'AES en 2005.

Environ un AES notifié sur deux concerne les infirmier(ère)s, chez lesquels l'incidence annuelle estimée est de 7 pour 100 équivalents temps plein (ETP). Chez les médecins, l'incidence est estimée à 2,5 AES pour 100 ETP ; ce taux ne reflète probablement pas la réalité du fait d'une sous-déclaration particulièrement élevée chez les chirurgiens, comme le montrent les écarts importants entre les incidences des déclarations et celles calculées dans les enquêtes prospectives avec enquêteur.

La majorité des blessures surviennent après le geste, lors de l'élimination du matériel : 48 p. 100 des accidents percutanés, répertoriés dans la surveillance nationale des AES, auraient pu être évités par la seule observance des précautions « standard ».

Dans la cohorte d'hôpitaux participants, le taux d'AES reste stable entre 2003 et 2005 ; il n'y a plus de diminution de l'incidence et l'on observe que les matériels ne sont pas sécurisés dans tous les hôpitaux ; il reste donc encore beaucoup à faire.

Risques de transmission au soignant

Quels que soient les virus considérés (VIH, VHB, VHC), le risque de transmission au soignant après AES est fortement lié au niveau de charge virale plasmatique du patient source au moment de l'accident.

VIH

Le risque de séroconversion VIH après exposition percutanée est estimé à 0,32 p. 100 ; il est dix fois plus faible après exposition cutanéomuqueuse. Quatorze séroconversions ont été documentées et 34 infections présumées ont été recensées en France au 31 décembre 2007 par l'InVS [4]. Les séroconversions documentées sont presque toutes consécutives à des piqûres avec une aiguille creuse de gros calibre contenant du sang [5]. Une séroconversion survenue en 2004 chez un secouriste a néanmoins fait suite à une projection massive et à un contact prolongé de sang sur le visage.

VHB

Les contaminations professionnelles par le VHB sont actuellement exceptionnelles en France grâce à la vaccination obligatoire des personnels de santé. À ce jour, et depuis l'élargissement de la surveillance des contaminations professionnelles à ce virus en 2005, aucune séroconversion professionnelle par le VHB n'a encore été signalée. Pour une personne exposée et non protégée, le taux de transmission après piqûre varie de 6 à 45 p. 100, beaucoup plus élevé que pour le VIH, selon le niveau de charge virale du patient source.

VHC

Le risque de séroconversion longtemps considéré comme proche de 3 p. 100 a été estimé plus récemment à 0,5 p. 100 [7]. Cinquante-neuf séroconversions documentées ont été recensées en France au 31 décembre 2007 par l'InVS. On retrouve les mêmes facteurs de risque que pour le VIH, mais quelques séroconversions VHC sont survenues avec des aiguilles pleines ou de petit calibre [4].

Risques de transmission de soignant à patient

Des cas de transmission du VIH, du VHC ou du VHB d'un personnel de santé infecté à un patient ont été rapportés dans la littérature. La plupart de ces transmissions sont

survenues durant des interventions chirurgicales, obstétricales ou dentaires. Les cas les plus nombreux et les plus anciens concernent le VHB. Seuls cinq cas de transmission du VIH de soignant à patient ont été rapportés, dont quatre publiés dans la littérature.

Les CDC estiment entre 0,12 et 1,2 p. 100 la probabilité qu'un chirurgien infecté par le VIH transmette le virus à un de ses patients au cours d'une année (500 interventions par an), mais ces estimations ne prennent pas en compte le niveau de la charge virale plasmatique, ni l'impact éventuel des traitements antirétroviraux.

Autres professions

Si les professionnels de santé sont les plus exposés au risque d'exposition virale, d'autres professions sont confrontées à des accidents, mais avec un risque très faible de contamination par le VIH : personnels de sécurité (policiers, personnel pénitentiaire), personnels en charge de la récupération et du traitement des déchets...

Encadré 1. À pas oublier

- Quel que soit le type d'exposition :
 - contacter le médecin de la personne source infectée par le VIH si elle est identifiée pour adapter le TPE si nécessaire ;
 - informer la personne sur les médicaments délivrés (modalités de prises, durée, effets indésirables...) et s'assurer de sa bonne compréhension ;
 - recommander une protection (rapports protégés) et exclure les dons du sang jusqu'au contrôle sérologique à 3 mois (ou 4 mois si prescription d'un TPE) ;
 - colliger les informations sur la personne exposée, l'accident et la personne source sur un formulaire adapté dont un exemplaire sera adressé au médecin référent si la consultation initiale est assurée par les urgences, et éventuellement un autre au COREVIH si celui-ci assure un suivi épidémiologique ;
 - dès la première consultation, s'assurer du suivi en orientant vers le professionnel de santé le plus adéquat selon la situation (médecin traitant, médecin du travail, médecin référent pour le VIH, CDAG...) ;
 - si le suivi est réalisé dans le même lieu que la prise en charge initiale, donner les rendez-vous de suivi en s'adaptant au mode de vie de la personne.
- En cas d'AES professionnel :
 - faire la déclaration d'accident du travail dans les 24 heures ;
 - s'enquérir du statut vaccinal VHB de la personne exposée ;
 - si le patient source est identifié, documenter sa sérologie VHC en même temps que celle du VIH, ainsi que sa sérologie VHB si la personne exposée n'est pas vaccinée ou non immunisée ;
 - déclarer à l'InVS les contaminations VIH, VHC et VHB survenues après un accident d'exposition virale dans un établissement de soin.
- En cas d'exposition sexuelle :
 - proposer une sérovaccination par immunoglobulines anti-HBs et une vaccination contre l'hépatite B en cas de multipartenaires ou de partenaire infecté par le VHB ;
 - s'enquérir de la date des dernières règles si la femme exposée est en âge de procréer ;
 - prescrire la pilule du lendemain en cas d'exposition sexuelle en l'absence d'autre contraception ;
 - dépister les autres IST (*Chlamydia*, syphilis...).

Encadré 2. Accompagnement de la personne exposée et prévention des accidents ultérieurs

La demande de prise en charge procède d'une démarche positive qui justifie les actions suivantes :

- fournir un accueil de qualité, non jugeant et non stigmatisant de la personne consultant dans le cadre du dispositif, comportant une information précise sur le dispositif et son déroulement ;
- être attentif à l'état émotionnel et psychique de la personne exposée, et éventuellement lui proposer une consultation psychologique ou psychiatrique si nécessaire ;
- mettre en place, dans les services d'accueil, un dispositif d'éducation thérapeutique (consultation de soutien et d'accompagnement, *counselling*...) dès l'initiation du traitement ;
- donner précisément, dès la première consultation, les rendez-vous de suivi en s'adaptant au mode de vie de la personne ;
- informer sur les relais extrahospitaliers disponibles pouvant soutenir et accompagner la personne exposée (dont SIDA INFO SERVICE) et sur les lieux donnant accès aux outils de prévention (préservatif féminin, masculin, gel lubrifiant, stéribox, *kit-sniff*...) ;
- prévoir dans le dispositif le même accompagnement pour tous les autres risques à prendre en compte (hépatites, IST, grossesse...);
- au cours de la prise en charge de la personne exposée, ne pas oublier de faire le point sur ses pratiques à risque d'afin d'améliorer ses stratégies de prévention.

EXPOSITIONS NON PROFESSIONNELLES AUX VIH, VHC ET VHB

D'autres situations exposent à un risque de contamination par le VIH, avec un niveau de risque assez proche de celui des expositions professionnelles.

Transmission sexuelle

Dans le cadre d'une exposition sexuelle, le risque de transmission du VIH est compris entre 0,04 p. 100 après un rapport oral (fellation réceptive) et 0,82 p. 100 après un rapport anal réceptif entre hommes (pénétration par un partenaire VIH+). Le risque de transmission lors d'un rapport vaginal est intermédiaire, de l'ordre de 0,1 p. 100, les femmes ayant un risque d'être contaminées plus élevé que les hommes.

L'« infectiosité » d'un sujet infecté par le VIH est liée à son niveau de réplication virale ; de fait, la charge virale plasmatique est le reflet du risque de transmission et constitue un facteur déterminant. Le risque de transmission est donc élevé en phase de primo-infection. D'autres facteurs ont été identifiés comme associés à un risque de transmission, en particulier les infections sexuellement transmissibles, souvent asymptomatiques (chez le sujet séropositif ou chez la personne exposée), l'ectropion du col de l'utérus chez la femme exposée, les réactions inflammatoires, les menstruations ou des saignements au cours des rapports sexuels.

À l'inverse, le fait que le partenaire infecté soit sous traitement antirétroviral diminue globalement la charge virale de l'organisme (particules virales libres et virus associés aux cellules CD4) et réduit le risque de transmission, sans qu'il soit possible de déterminer de valeur seuil de la charge virale plasmatique au-dessous de laquelle le risque est annulé.

La circoncision diminuerait des deux tiers le risque d'infection chez l'homme.

Le risque de transmission du VHB après un rapport sexuel est plus élevé que celui du VIH, de l'ordre de 30 à 80 p. 100. À l'inverse, le risque de transmission sexuelle du VHC est beaucoup moins important ; néanmoins, il reste significatif en cas de relations sanglantes et/ou traumatiques, comme cela a été rapporté récemment chez les homosexuels masculins en France et en Europe [8].

Toxicomanie intraveineuse

Le risque de contamination par le VIH en cas de partage de matériels d'injection (seringue et/ou aiguille) chez les usagers de drogues a été évalué à 0,67 p. 100. Le partage du produit ou du reste du matériel d'injection (cuillère, eau de rinçage, coton...) présente un risque de transmission du VIH plus faible que pour le VHC et le VHB, mais non négligeable.

Les facteurs augmentant le risque de transmission virale sont, notamment, le caractère immédiat du partage (par rapport à un partage différé) et le cadre collectif. À l'inverse, les facteurs diminuant le risque sont le nettoyage du matériel, avec par ordre d'efficacité l'alcool à 70°, l'eau de Javel et enfin le simple usage de l'eau.

Autres situations à risque potentiel d'exposition au VIH

Aucune transmission du VIH n'a été publiée après une piqûre par une seringue abandonnée. Le risque de contamination est beaucoup plus faible qu'après une exposition professionnelle, en raison du calibre souvent faible de l'aiguille et du fait que le sang souvent coagulé obture la lumière de l'aiguille.

Les contacts ou projections de sang sur une peau lésée ou sur une muqueuse, souvent observés dans un contexte non professionnel lors de bagarres, représentent un risque de contamination très faible par le VIH. Dans ces situations, bien qu'il n'existe pas de données publiées chiffrées, le risque de transmission lié aux VHC et VHB, plus résistants que le VIH, est néanmoins possible.

DISPOSITIF DE PRISE EN CHARGE

Le dispositif d'accès aux traitements post-exposition fait intervenir des acteurs multiples, médecins infectiologues, médecins urgentistes, pharmaciens, médecins généralistes, avec des compétences et des interventions à des temps différents, ce qui nécessite impérativement une articulation basée sur des procédures pré-établies, garant de la qualité et la sécurité des soins.

Aux heures ouvrables, le dispositif repose sur les structures de consultations externes des hôpitaux qui assurent habituellement la prise en charge des personnes infectées par le VIH (dont certaines CDAG hospitaliers). Aux heures non ouvrables, le dispositif repose sur les services des urgences. Il est également prévu que les urgentistes puissent, dans les cas de décision difficile (évaluation du risque ou choix des molécules si le sujet source est déjà traité), solliciter un avis téléphonique auprès d'un médecin référent.

Les médecins des UCSA (prisons), des établissements psychiatriques et des urgences médicojudiciaires devraient également être informés de la conduite à tenir en cas d'exposition à un risque.

Le dispositif a prévu une prescription initiale dans le cadre de l'urgence, et une réévaluation du bien-fondé de celle-ci dans les 48-96 heures par un médecin référent pour la prophylaxie du VIH, le plus souvent dans un service prenant en charge les patients infectés par le VIH. La prise en charge doit être globale et prendre en compte les risques liés au VHB et au VHC, comme cela est précisé dans la circulaire de 2008. Certains éléments sont indispensables à un bon fonctionnement du dispositif :

- les consultations de spécialité accueillant habituellement les patients infectés par le VIH doivent assurer un accueil des personnes exposées au VIH sans nécessité de rendez-vous préalable, pendant les horaires normaux de fonctionnement de la consultation ;
- lorsqu’une consultation de dépistage existe dans l’hôpital, son rôle dans la prise en charge initiale des expositions sexuelles et dans le suivi doit être souligné, compte tenu de l’expertise des CDAG dans les stratégies de prévention et de gestion du risque d’exposition sexuelle ;
- l’implication des services d’urgences doit être facilitée. Des formations spécifiques sont indispensables afin d’assurer un accueil de qualité et une prise en charge globale optimale qui doit être assurée par un senior. Le degré de priorité doit être défini au préalable, en fonction de l’indication éventuelle d’un traitement, selon le délai entre l’exposition et la consultation. Les conditions de consultation, le respect de la confidentialité, la nécessaire empathie des soignants doivent être rappelés ;
- des procédures écrites doivent être diffusées auprès des différents personnels. Elles doivent préciser les modalités d’accès au dispositif, les critères ou les éléments d’orientation dans la décision thérapeutique, les modalités d’orientation pour le suivi clinique et biologique ;
- la mise à disposition de tests sérologiques rapides dans les laboratoires des hôpitaux disposant d’un SAU paraît indissociable d’une stratégie de qualité de la prescription anti-rétrovirale ;
- la possibilité d’impliquer des structures extrahospitalières telles que les CDAG et la médecine de ville, pour le suivi doit être envisagée par le COREVIH ;
- de même, il faut insister sur la prise en charge globale du patient, sur le *counseling*, la prise en charge psychologique et sociale, et celle des autres infections sexuellement transmissibles. Il a été montré que, pour des personnes à risque élevé, des entretiens répétés et plus ciblés sur les comportements sexuels à risque réduisaient les risques de contamination (BIIb).

Parallèlement, une évaluation du dispositif est nécessaire. L’évaluation des pratiques professionnelles (EPP) apparaît aujourd’hui comme l’outil qualité essentiel pour l’optimisation du dispositif de prise en charge des accidents d’exposition au VIH. La Société française de lutte contre le sida (SFLS) a été le promoteur d’un référentiel d’évaluation des pratiques professionnelles (*voir* le site internet de la SFLS). Il comporte des références et des critères adaptés aux principales situations cliniques et organisationnelles et aux différentes étapes de la chaîne de prise en charge des accidents d’exposition au VIH. Les indicateurs proposés insistent sur la qualité de la prise en charge, la sécurité des traitements, la formation et la sensibilisation de tous les intervenants, et la traçabilité des informations relatives au suivi des patients ayant eu accès au dispositif. L’annexe présente la partie de ce référentiel établi pour l’évaluation de l’implication du COREVIH dans ce dispositif (mise en place du dispositif, publicité et coordination).

TRAITEMENT POST-EXPOSITION : RATIONNEL, INDICATIONS, MODALITÉS ET PRISE EN CHARGE

La décision de la mise en route d’un TPE doit prendre en compte le niveau de risque d’exposition, incluant le type d’exposition et prenant en compte le risque de contamination du sujet séropositif. Le choix du traitement sera adapté au contexte.

Mise en garde : transmission sexuelle et charge virale

Le risque de transmission sexuelle du VIH est lié à la présence de virus dans le sperme associé à celle de cellules infectées latentes particulièrement présentes en cas d’IST ou d’inflammation, y compris chez des sujets avec contrôle virologique au long cours.

Charge virale plasmatique/charge virale séminale

Malgré un traitement antirétroviral puissant et efficace, administré au long cours, le VIH peut rester détectable chez certains hommes dans la fraction cellulaire du sperme et peut conserver un potentiel infectieux compatible avec la persistance d'un risque de transmettre le virus par voie sexuelle. Dans une étude qui aborde la question de la présence du VIH-1 dans le sperme chez des patients traités [9], le virus a été recherché parallèlement dans le sperme et le sang chez sept hommes infectés, recevant depuis une longue période (5 à 41 mois) un traitement antirétroviral puissant (2 analogues nucléosidiques + 1 ou 2 inhibiteurs de protéase). Les deux formes du virus (ADN et ARN), présentes dans les deux compartiments sanguin et spermatique, ont été quantifiées. Les particules virales libres dans le liquide séminal et dans le plasma étaient indétectables à moins de 50 copies d'ARN VIH/ml chez les sept sujets. Parallèlement, le virus associé aux cellules (ADN proviral) était détectable chez les sept sujets dans les cellules du sang périphérique (5 à 40 copies d'ADN VIH/10⁶ cellules), mais également dans les cellules séminales chez quatre d'entre eux (5 à 90 copies/ml) [10].

Transmission du VIH et primo-infection

La dynamique de transmission du VIH est importante à connaître pour effectuer des interventions préventives et thérapeutiques. Plusieurs d'études récentes ont suggéré que le stade précoce de l'infection par le VIH pouvait contribuer à la transmission virale et à l'extension de l'épidémie. La primo-infection par le VIH et les stades précoces de l'infection sont associés à des niveaux élevés de charge virale dans tout l'organisme, y compris dans les compartiments génitaux masculins et féminins. Les études menées en Ouganda au sein du réseau de surveillance Rakai ont montré que 43,8 p. 100 des nouvelles transmissions survenaient chez des couples séro-différents dans les 6 à 15 mois après la séroconversion du partenaire source [11]. Le risque de transmission du VIH lors d'un rapport sexuel est plus élevé durant la phase de primo-infection que durant la phase chronique de l'infection. Les auteurs ont montré que l'âge (moins de 30 ans), la présence d'ulcère génital, la charge virale VIH dans le plasma ainsi que le stade de la maladie augmentaient de façon indépendante le risque de transmission. Cette étude montre que le taux de transmission du VIH est multiplié par un facteur de plus de 10 durant les cinq premiers mois suivant la contamination (période de primo-infection) comparé au taux de transmission observé à la phase chronique de la maladie.

Une autre étude canadienne suggère que les patients en primo-infection étaient à l'origine d'environ la moitié des nouvelles infections au Québec [12]. Une revue complète des études portant sur la présence du virus dans le sperme, qu'il s'agisse de sujets traités ou non, confirme la nécessité de prendre en compte le risque résiduel dans l'estimation d'un risque de transmission [13].

Principe et limite du TPE

Lorsqu'un TPE est envisagé chez l'adulte, la prescription d'une trithérapie antirétrovirale est recommandée. Pour autant, des échecs ont été recensés, et il faut avertir la personne exposée que le TPE, même administré dans les suites immédiates d'une exposition, est susceptible de réduire le risque de séroconversion sans toutefois totalement le supprimer (CIII). Tout doit être fait pour encourager le patient à suivre un traitement.

Information de la personne exposée

Les risques infectieux, les modalités du TPE, les incertitudes sur son efficacité, les effets indésirables possibles seront clairement détaillés à l'aide de fiches/brochures d'information qui seront remises à la personne exposée.

Il convient d'expliquer et de recommander pendant la période possible de séroconversion l'utilisation de préservatifs et d'indiquer aux personnes ayant présenté un AES qu'elles doivent s'exclure du don du sang pendant la même durée de 3 mois (ou 4 mois en cas de traitement).

Évaluation du risque de transmission en fonction de la nature de l'exposition (Tableau 18-I)

Pour les personnels de santé

Il convient de déterminer le niveau de risque en notant l'heure de la blessure, la profondeur de celle-ci et le type de matériel en cause. Le risque est important en cas d'accident avec une aiguille de prélèvement veineux ou artériel contenant du sang. Le risque est intermédiaire s'il implique une aiguille préalablement utilisée pour une injection sous-cutanée ou intramusculaire, ou une aiguille pleine (aiguille à suture...). De même, le risque est minime en cas de piqûre au travers de gants. Enfin, il est encore plus faible en cas de projection cutanéomuqueuse.

En cas d'exposition sexuelle

Il convient de déterminer l'heure et la nature du rapport à risque. On recherche des facteurs augmentant le risque de contamination : infection génitale, lésion génitale, ulcérations, rapports anaux, rapport sexuel pendant les règles, saignement au cours des rapports, nombre de rapports, partenaire appartenant à un groupe à risque, fellation réceptive avec éjaculation.

En ce qui concerne le partage de matériel d'injection

Il convient de déterminer l'évaluation du risque, en notant le type de matériel en cause, l'heure du partage et l'ordre dans lequel les différents usagers se sont injecté le produit.

Évaluation du risque de transmission en fonction du statut sérologique du patient source, du partenaire ou de l'agresseur en cas de rapport sexuel, des autres usagers en cas de partage de matériel d'injection

Il est essentiel d'essayer d'obtenir des informations concernant le statut sérologique VIH du sujet source et, en cas de séropositivité, le stade clinique, les traitements antérieurs et en cours, le taux de CD4 et surtout la charge virale VIH.

Si le patient source est connu pour être infecté par le VIH, traité et avec une charge virale indétectable depuis plusieurs mois, le risque de transmission apparaît faible. Cependant, il ne peut être considéré comme nul (risque de transmission du virus à partir des globules blancs du sujet source). Enfin, la certitude d'une charge virale inférieure au seuil, le jour de l'accident, est une donnée qui, le plus souvent, n'est disponible qu'a posteriori.

Si le statut sérologique VIH n'est pas connu, il faut demander en urgence une sérologie VIH à la personne source avec son accord (sauf dans les cas où le consentement ne peut être exprimé). Si le statut sérologique de la personne source reste inconnu ou que celle-ci n'est pas identifiée (AES avec une aiguille ou une seringue « perdue », patient source absent, refus du test diagnostique...), il incombe au médecin référent de déterminer, au cas par cas, si la personne exposée doit ou non bénéficier d'un TPE.

Décision de mise en route d'un TPE (voir Tableau 18-I)

L'indication du TPE est posée en prenant en compte le bénéfice et le risque d'effets indésirables liés au traitement. Le TPE doit être réservé aux situations à risque identifiable

Tableau 18-I Indications de la prophylaxie post-exposition vis-à-vis du VIH chez l'adulte.

ACCIDENTS EXPOSANT AU SANG		
Risque et nature de l'exposition	Patient source	
	Infecté par le VIH	De sérologie VIH inconnue
Important Piqûre profonde, aiguille creuse, dispositif intravasculaire (artériel ou veineux)	Prophylaxie recommandée	Prophylaxie recommandée si arguments épidémiologiques ⁽¹⁾
Intermédiaire Coupure avec bistouri Piqûre avec aiguille IM ou SC Piqûre avec aiguille pleine Exposition cutanéomuqueuse avec temps de contact supérieur à 15 minutes	Prophylaxie recommandée ⁽²⁾	Prophylaxie non recommandée
Minime Autres cas Piqûres avec seringues abandonnées Crachats, morsures ou griffures	Prophylaxie non recommandée	Prophylaxie non recommandée
EXPOSITIONS SEXUELLES		
Risque et nature de l'exposition	Patient source	
	Infecté par le VIH	De sérologie inconnue
Rapports anaux	Prophylaxie recommandée	Prophylaxie recommandée uniquement si personne source ou situation reconnue à risque ⁽¹⁾
Rapports vaginaux	Prophylaxie recommandée	Prophylaxie recommandée uniquement si personne source ou situation reconnue à risque ⁽¹⁾
Fellation réceptive avec éjaculation	Prophylaxie recommandée	Prophylaxie discutée si personne source ou situation reconnue à risque ⁽¹⁾
EXPOSITIONS CHEZ LES USAGERS DE DROGUE		
Risque et nature de l'exposition	Patient source	
	Infecté par le VIH	De sérologie inconnue
Important Partage de l'aiguille, de la seringue et/ou de la préparation	Prophylaxie recommandée	Prophylaxie recommandée
Intermédiaire Partage du récipient, de la cuillère, du filtre ou de l'eau de rinçage	Prophylaxie recommandée	Prophylaxie non recommandée

(1) Prophylaxie recommandée uniquement si personne source ou situation reconnue à risque, c'est-à-dire :

- une personne usagère de drogue par voie intraveineuse ;
- une personne présentant ou ayant présentée une IST ulcérate au cours de sa vie ;
- un homme ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes ;
- une personne issue des communautés africaines subsahariennes ;
- une personne hétérosexuelle ayant des rapports sexuels non protégés avec des partenaires occasionnels de statut sérologique inconnu.

(2) Accident avec exposition au sang d'un patient connu pour être infecté par le VIH, suivi, traité, indétectable depuis plusieurs mois et dont la charge virale a pu être recontrôlée juste après l'accident et s'avère toujours indétectable : dans ce cas particulier, lorsque le référent revoit la personne exposée, 48 à 96 heures après l'instauration du TPE, le TPE pourra être interrompu. Dans les autres cas d'exposition, les experts considèrent que le rapport bénéfices/risques d'un TPE est insuffisant.

de transmission du VIH. Par ailleurs, il convient d'entendre et d'évaluer la demande d'une personne qui exprime le souhait de recevoir un TPE.

Le choix du TPE (molécules utilisées et nombre de prises, modalités de leur conservation, effets indésirables potentiels) peut être modulé selon les conditions de vie de la personne à traiter.

Modalités de prescription de la prophylaxie et choix du traitement

Il doit être débuté le plus rapidement possible (au mieux dans les 4 heures qui suivent l'exposition, au plus tard jusqu'à 48 heures). Ainsi le TPE doit-il être accessible dans chaque service d'urgence et aussi dans les sites hospitaliers en charge des populations exposées telles que les UCSA. Il est conseillé de prévoir des trousseaux d'urgence si la dispensation des antirétroviraux n'est pas réalisée 24 heures sur 24 sur le site de prise en charge.

La tolérance des molécules peut être très différente chez les sujets sains de celle des patients infectés par le VIH et occasionner des effets indésirables inattendus dans leur fréquence et dans leur nature. Du fait du risque de survenue d'effets indésirables graves, il est recommandé de ne pas utiliser l'abacavir, l'association didanosine + stavudine, la névirapine, l'efavirenz ou l'indinavir. Le nelfinavir n'est plus disponible.

Idéalement, des « kits d'antirétroviraux » doivent être disponibles aux urgences en quantité suffisante pour 3 jours de traitement (dont trois INTI et deux IP). Chez l'adulte, le TPE doit consister en une trithérapie (généralement deux INTI et un IP).

Les INTI recommandés sont les associations ténofovir + emtricitabine (un comprimé par jour) ou zidovudine + lamivudine (2 comprimés par jour).

Parmi les IP/r (lopinavir, saquinavir, voire atazanavir ou fosamprenavir), le lopinavir/r présente plusieurs avantages, dont la bonne expérience de son utilisation dans ce contexte [14].

Le recours aux associations suivantes peut donc être recommandé : Truvada® + lopinavir/r ou Combivir® + lopinavir/r.

En cas de patient source connu et infecté par le VIH, le choix du traitement antirétroviral se fera au cas par cas. Un recours au médecin référent VIH s'impose : le TPE de la personne exposée sera, dans la mesure du possible, adapté à l'historique des traitements antirétroviraux reçus par le patient source. On s'aidera si nécessaire des tests génotypiques de résistance antérieurs, si le patient source est porteur d'un virus muté. On peut prescrire le traitement du patient source si celui-ci est en succès virologique.

D'autres éléments sont importants à prendre en compte pour la prescription et le choix des traitements ; ils nécessitent un avis spécialisé : grossesse ou prise de traitements connus pour interagir avec les antirétroviraux (contraceptifs oraux, antimigraineux, anti-épileptiques, antivitaminés K, benzodiazépines, traitement de substitution...).

Le TPE est initialement prescrit pour une durée de 48 à 96 heures, à l'issue desquelles le patient est revu par un médecin référent VIH. Ce dernier pourra être amené à modifier le schéma thérapeutique, voire à l'interrompre selon le contexte : résultat négatif de la sérologie VIH du patient source, réévaluation du risque, mauvaise tolérance.

Si le médecin référent décide la poursuite du traitement, il reconduira la prescription pour une durée totale de 28 jours. Une prescription fractionnée (8-14 jours) permet de vérifier la tolérance du traitement et de renouveler les conseils préventifs, en sachant que le déconditionnement des boîtes n'est pas toujours possible.

SUIVI APRÈS UN ACCIDENT D'EXPOSITION (AIII) (Tableau 18-II)

En cas de traitement, le suivi est assuré par un médecin référent. Un examen clinique et un bilan biologique de tolérance du traitement sont réalisés avant la prescription initiale, puis répétés 2 et 4 semaines après. Lors du suivi, on recherchera tout particulièrement les

Tableau 18-II Suivi biologique de la personne exposée aux VIH, VHC, VHB (circulaire mars 2008)

	AES traité	AES non traité	Exposition sexuelle traitée	Exposition sexuelle non traitée
J0	NFS, ALAT, amylase, créatinine Test de grossesse Sérologie VIH, VHC Anticorps anti-HBs si vacciné sans taux connu	Sérologie VIH Sérologie VHC + ALAT Anticorps anti-HBs si vacciné sans taux connu	NFS, ALAT, amylase, test de grossesse Sérologie VIH Anticorps anti-HBs ou dépistage par anti-HBc TPHA, VDRL	Sérologie VIH Anticorps anti-HBs si vacciné sans taux connu ou dépistage par anti-HBc TPHA, VDRL
J15	NFS, ALAT, créatinine si ténofovir PCR VHC si PCR+ chez sujet source	PCR VHC si PCR+ chez sujet source	NFS, ALAT, créatinine si ténofovir	Pas de bilan biologique
J30	NFS, ALAT Sérologie VHC si risque VHC	Sérologie VIH ALAT et sérologie VHC	NFS, ALAT, TPHA, VDRL selon risque Recherche de <i>Chlamydia</i>	Sérologie VIH TPHA, VDRL selon risque Recherche de <i>Chlamydia</i>
M2	Sérologie VIH	Pas de bilan biologique	Sérologie VIH	Pas de bilan biologique
M3	Pas de bilan biologique	Sérologie VIH Sérologie VHC et ALAT	Pas de bilan biologique	Sérologie VIH Anti-HBc si non répondeur ou non vacciné
M4	Sérologie VIH Sérologie VHC et ALAT si risque VHC	Pas de bilan biologique	Sérologie VIH Anti-HBs ou anti-HBc	
M6	Sérologie VHC et ALAT Anti-HBc si non répondeur ou non vacciné	Sérologie VHC et ALAT Anti-HBc si non répondeur ou non vacciné		
En cas d'apparition de symptômes évocateurs d'une primo-infection par le VIH, il est recommandé de faire pratiquer une sérologie VIH et une charge virale VIH, quelle que soit la date.				

signes cliniques d'une primo-infection par le VIH. En cas de sérologie confirmée négative chez le patient source, il est inutile d'effectuer une surveillance.

La nécessité d'un suivi médical et sérologique doit être discutée en fonction du statut non seulement pour le VIH, mais aussi pour le VHC, voire le VHB de la personne source. La surveillance devra respecter la confidentialité tant pour le soignant que pour le patient. Elle devrait être réalisée par le médecin du travail pour les accidents professionnels et en consultation de médecine pour les expositions non professionnelles.

Dans le contexte d'un accident du travail

Pour le VIH

Si le patient source est séronégatif pour le VIH, il est inutile d'effectuer une surveillance, sauf en cas de risque de primo-infection chez la personne source.

Si le patient source est séropositif ou de statut inconnu, une surveillance sérologique jusqu'au 3^e mois (ou 4^e mois en cas de prescription d'un TPE) est exigée pour l'indemnisation d'une éventuelle séroconversion.

Pour le VHC

Le suivi sera effectué si le patient source est infecté par le VHC ou de statut sérologique VHC est inconnu. Il n'existe pas de traitement post-exposition du VHC efficace. L'important est de dépister rapidement une éventuelle séroconversion qui serait une indication à un traitement anti-VHC.

Pour le VHB

Il n'y a le plus souvent aucun suivi nécessaire, quel que soit le statut du malade source, car la plupart des personnels de santé sont vaccinés et répondeurs à la vaccination (anticorps anti-HBs > 10 mUI/ml). Une sérovaccination par immunoglobulines anti-HBs et une injection d'une dose de vaccin doivent, en revanche, être proposées dans les 72 heures aux sujets non vaccinés.

Dans le contexte d'une exposition sanguine non professionnelle

La proposition de prophylaxie et de suivi est identique à celle de l'exposition professionnelle.

Dans le contexte d'une exposition sexuelle

Le suivi VIH est poursuivi 4 ou 3 mois selon qu'il y a eu traitement ou non. Il n'est pas recommandé de faire un suivi VHC sauf en cas de contact traumatique et/ou sanglant. Le risque de VHB étant beaucoup plus important, il faut proposer largement la vaccination dont la première administration peut être associée à une injection d'immunoglobulines (dans un autre site d'injection) en cas de contact VHB documenté.

CAS PARTICULIER DE L'ENFANT

Exposition par blessure [16-18]

La blessure avec une seringue ou autre matériel blessant trouvé sur un lieu public ou au domicile d'une personne séropositive est un motif fréquent de consultation aux urgences (Tableau 18-III). Une étude sérologique sur des seringues trouvées sur la voie publique a montré que 57 p. 100 de celles ayant du sang visible étaient positives pour le VIH [15]. Le risque potentiel d'infection est probablement très faible puisque aucun cas d'enfant infecté par cette voie n'a été rapporté ; cependant, on ne peut affirmer qu'il soit totalement nul.

La gravité de l'infection et l'efficacité de la prophylaxie – attestée dans d'autres situations d'exposition à ce virus – justifient qu'un traitement préventif soit envisagé au cas par cas.

S'il existe, le risque d'infection dépend du type d'exposition. Par analogie avec les études de transmissions accidentelles au personnel soignant, une échelle de risque peut être établie, basée sur une triple évaluation (Tableau 18-IV) du type de blessure, du type d'objet manipulé et de l'éventuelle connaissance du statut virologique du sujet source. Une grande diversité de situations est observée, depuis une érosion très superficielle à partir d'une aiguille manifestement abandonnée de longue date (risque nul : pas de prophylaxie) jusqu'à la blessure profonde à partir d'une aiguille, encore attachée à sa seringue, récemment abandonnée dans un quartier ou vivent des personnes toxicomanes

Tableau 18-III Conduite à tenir en urgence en cas d'exposition accidentelle au VIH d'un enfant par blessure avec du matériel abandonné ou ayant été utilisé par une personne infectée par le VIH

<p>Apaisement du stress familial qui est souvent important. Le risque d'infection est quasi nul ; aucun enfant n'a été rapporté comme ayant été infecté de cette façon à ce jour dans les pays du Nord</p> <p>Évaluation individuelle du risque d'exposition au VIH selon les circonstances de l'accident (voir Tableau 18-IV)</p> <p>Désinfection standard de la plaie</p> <p>Prophylaxie anti-hépatite B et anti-tétanos si nécessaire</p> <p>Prescription si nécessaire et première administration des antirétroviraux aux urgences (traitement disponible sur place). Délivrance du traitement pour les premiers jours</p> <p>Organisation d'une consultation dans les 24-48 heures, en dehors de l'urgence pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - réévaluation du risque et du type de prophylaxie - début de la procédure diagnostique VIH, VHB, VHC. Le bilan initial peut être réalisé lors de cette consultation spécialisée

Tableau 18-IV Exposition accidentelle au VIH. Triple évaluation du risque selon le type de contact ou blessures, le type d'objet et la connaissance éventuelle du statut sérologique de la personne ayant utilisé l'objet auparavant

Niveau de risque et traitement préventif	Contact ou type de blessures	Type d'objet	Statut VIH de la personne ayant utilisé l'objet
<p>NUL</p> <p>Abstinence</p> <p>Bithérapie</p> <p>Trithérapie⁽¹⁾</p> <p>SIGNIFICATIF</p>	<p>Simple manipulation</p> <p>Exposition muqueuse</p> <p>Effraction sous-cutanée</p> <p>Blessure profonde</p>	<p>Objet non blessant</p> <p>Objet blessant, mais non destiné à la collecte du sang (rasoir...)</p> <p>Aiguille creuse</p> <p>Aiguille creuse récemment utilisée</p>	<p>Indéterminé, pas de facteur de risque a priori</p> <p>Indéterminé, mais facteur de risque possible (toxicomanie)</p> <p>Infecté et traitement antirétroviral efficace</p> <p>Infecté et pas de traitement antirétroviral ou traitement inefficace⁽²⁾</p>

(1) Tenir compte de la faisabilité et de l'adhésion prévisible au traitement.

(2) Si traitement antirétroviral inefficace, tenir compte d'éventuelles résistances aux antirétroviraux pour le choix du traitement prophylactique.

(risque significatif : prophylaxie par trithérapie). Le plus souvent, toutefois, il s'agit de situations « intermédiaires » où l'évaluation du risque est plus difficile et apparaît souvent assez subjective, influencée par le contexte et l'inquiétude du blessé, de sa famille et du soignant. Il est alors inévitable que des attitudes thérapeutiques différentes puissent être observées pour des situations en apparence similaires. La réévaluation, dans le calme, 24 à 48 heures plus tard peut permettre une nouvelle estimation à la baisse ou à la hausse du risque. Un risque « significatif » impose une prophylaxie en trithérapie. Un risque extrêmement faible ou nul permet l'abstinence thérapeutique. Les situations intermédiaires peuvent justifier un traitement « simplifié » de bithérapie dont la tolérance et la facilité de prise sont bonnes.

Tableau 18-V Prophylaxie de la transmission accidentelle ou sexuelle du VIH. Molécules recommandées en pédiatrie

	Doses usuelles	Formes galéniques disponibles
Zidovudine⁽¹⁾		
1 mois-12 ans	8 mg/kg × 2/j	Suspension buvable 1 ml = 10 mg
> 12 ans	300 mg × 2/j	Cp à 300 mg Gélule à 250 mg
Lamivudine⁽¹⁾		
1 mois-12 ans	4 mg/kg × 2/j	Suspension buvable 1 ml = 10 mg
> 12 ans	150 mg × 2/j	Cp à 150 mg
Lopinavir/r		
> 2 ans	< 15 kg : 12 mg/kg × 2/j	Suspension buvable 1 ml = 80 mg ⁽²⁾
	> 15 kg : 10 mg/kg × 2/j	Cp à 200 mg ⁽³⁾ Cp à 100 mg

(1) L'association zidovudine-lamivudine en comprimé peut être donnée sous la forme de Combivir® (300 mg de zidovudine, 150 mg de lamivudine). Le comprimé peut être coupé en 2 pour les moins de 12 ans capables d'avaler un comprimé.

(2) Goût amer souvent mal accepté par l'enfant.

(3) Comprimé volumineux.

Par ailleurs, un traitement « simplifié » en bithérapie peut être proposé à l'enfant lorsque la trithérapie s'avère impossible ou difficile à mettre en place, ce qui est fréquent. La prophylaxie est donc souvent constituée de deux molécules bien tolérées et faciles à prendre (Tableau 18-V) : l'association la plus fréquemment prescrite est zidovudine-lamivudine sous la forme de sirop ou de comprimé combiné. Une trithérapie incluant un IP/r, est réservée aux situations de risque élevé compte tenu des difficultés d'administration de cette molécule au jeune enfant. Notons que le ténofovir seul ou en association avec l'emtricitabine n'a pas d'AMM pédiatrique et n'est pas utilisé dans ce contexte pour les moins de 15 ans.

Les molécules antirétrovirales pouvant avoir une toxicité immédiate (même rare) sont à éviter dans ce contexte : névirapine (hépatotoxicité, rash), efavirenz (syndrome neurosensoriel), abacavir (rash). Si l'objet responsable de la blessure a servi à une personne traitée par antirétroviraux et susceptible de transmettre un virus résistant, un choix différent peut être nécessaire. Un avis spécialisé est alors recommandé. Si l'option du traitement est retenue, le délai entre l'exposition potentielle et le début du traitement doit être le plus bref possible. Le délai au-delà duquel un traitement serait inutile n'est pas connu, mais estimé par extrapolation à 72 heures. La durée du traitement est empiriquement fixée à 4 semaines, mais l'expérience de la prévention de la transmission mère-enfant suggère fortement qu'un traitement plus court est possible. Le traitement doit être débuté aux urgences à partir d'un stock de médicaments disponible à cet effet. Aucun bilan sanguin n'est nécessaire au début du traitement. Celui-ci peut être réalisé dans des conditions plus faciles, lors de la réévaluation de la situation 24 à 48 heures plus tard en consultation spécialisée. La procédure diagnostique ne revêt aucun caractère d'urgence. Le suivi sérologique classique à M0, M1, M3 est souvent simplifié par une recherche de virus par PCR un mois après l'arrêt du traitement. La prévention de l'hépatite B et du tétanos peut être nécessaire si l'enfant n'a pas été vacciné.

Exposition sexuelle

Contrairement à l'exposition par blessure, l'exposition sexuelle est à l'origine de cas rapportés de contamination d'enfants et représente un risque réel pour lequel une prophylaxie maximale s'impose [19].

Agression sexuelle

S'il y a eu pénétration – même sans éjaculation –, le risque doit être considéré comme important et justifie une prophylaxie par trithérapie. Dans le cas contraire, le risque est nul, on peut ne pas proposer de traitement préventif. En cas de doute, il faut considérer le risque maximal dans un premier temps, quitte à réduire ou stopper le traitement dans un deuxième temps. La prise en charge doit associer aussi un dépistage et la prophylaxie des autres maladies sexuellement transmissibles (syphilis, *Chlamydia*, gonocoque) ainsi qu'une contraception adaptée.

Exposition sexuelle hors agression

Dans un contexte différent, une prophylaxie post-exposition peut être proposée à l'adolescent après un rapport sexuel non protégé avec un partenaire connu comme étant infecté par le VIH ou présentant des facteurs de risque significatifs (toxicomanie, origine d'un pays de forte endémie, relation sexuelle avec une tierce personne elle-même infectée). Si le partenaire est traité par antirétroviraux, un choix particulier d'association d'antirétroviraux peut être justifié, après avis spécialisé. Il est possible de prescrire un traitement à un mineur sans l'autorisation parentale. La réalisation des tests peut se faire dans les centres de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) si l'adolescent – encore sous la Sécurité sociale parentale – souhaite ne pas informer ses parents.

CAS PARTICULIER DES PERSONNES DÉTENUES

En détention, il y a peu de déclarations d'exposition au risque viral. Le risque est généralement associé à des pratiques sexuelles ou lié à l'usage de drogue par voie intra-veineuse.

Il convient cependant d'assurer, via les UCSA, l'accès au traitement post-exposition dans les mêmes conditions qu'en milieu ouvert, 24 heures sur 24 [1]. Chaque UCSA doit disposer de kits de TPE à prescrire en cas d'urgence. Il convient également d'informer les personnes détenues de l'existence de ce dispositif ainsi que les personnels de l'administration pénitentiaire, premiers interlocuteurs des personnes détenues.

Points forts

- La prise en charge des expositions au risque viral a été réactualisée par la circulaire du 13 mai 2008.
- Les COREVIH ont un rôle à jouer dans l'organisation du dispositif.
- La durée de suivi des accidents exposant au VIH est réduite pour les professionnels de santé à 3 mois en l'absence de traitement et à 4 mois en cas de traitement prophylactique.
- L'enfant exposé bénéficie d'une prise en charge spécifique précisée dans ce rapport.

Le groupe d'experts recommande :

- l'accès 24 heures sur 24 à une structure de prise en charge des expositions au risque viral, y compris dans les établissements pénitentiaires ;
- un renforcement de l'information relative à la transmission du VIH et des hépatites, sur le dispositif du TPE et sur les besoins de confidentialité : a) des professionnels de santé ; b) des personnels pénitentiaires ;
- une évaluation standardisée simple du dispositif.

BIBLIOGRAPHIE

1. Circulaire n° DGS/RI2/DHOS/DGT/DSS/2008/91 du 13 mars 2008 relative aux recommandations de prise en charge des personnes exposées à un risque de transmission du virus de l'immuno-déficience humaine (VIH).
2. LAMONTAGNE F, ABITEBOUL D, LOLOM I et al. and the GERES network. Impact of prevention policy on needlestick injuries among nursing staff : role of safety devices. Results of a prospective multicentric study in a French hospital network. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2007, 28 : 18-23.
3. RAISIN. Surveillance des accidents exposant au sang dans les établissements de santé français (<http://www.invs.sante.fr/raisin/>).
4. LOT F. Surveillance des contaminations professionnelles par le VIH, le VHC et le VHB chez le personnel de santé. Situation au 31 décembre 2007. Rapport InVS, mai 2008 : 1-16.
5. CARDO D, CULVER D, CIESIELSKI C et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure to HIV-infected blood : public health implications. *N Engl J Med*, 1997, 337 : 1485-1490.
6. HPA. Occupational transmission of HIV. Data to December 2002. March 2005 edition (http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/bbv/pdf/intl_HIV_tables_2005.pdf).
7. YAZDANPANA H, DE CARLI G, MIGUERES B et al. Risk factors of Hepatitis C virus transmission to health care workers after occupational exposure : a European case-control study. *Clin Infect Dis*, 2005, 41 : 1423-1430.
8. BOUVET E. Sexual practices and transmission of HAV and HCV. *Eur Surveill*, 2005, 10 : 74.
9. TACHET A, DULIOUST E, SALMON D et al. Detection and quantification of HIV-1 in semen : identification of a subpopulation of men at high potential risk of viral sexual transmission. *AIDS*, 1999, 13 : 823-831.
10. ZHANG H, DORNADULA G, BEUMONT M et al. Human Immunodeficiency virus type 1 in the semen of men receiving highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med*, 1998, 339 : 1803-1809.
11. WAWER MJ, GRAY RH, SEWANKAMBO NK et al. Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. *J Infect Dis*, 2005, 191 : 1391-1393.
12. BRENNER BG, ROGER M, ROUTHY JP et al. High rates of forward transmission events after acute/early HIV-1 infection. *J Infect Dis*, 2007, 195 : 951-959.
13. KALICHMAN SC, DI BERTO G, EATON L. Human Immunodeficiency virus load in blood plasma and semen : Review and implications of empirical findings. *Sex Transm Dis*, 2008, 35 : 55-60.
14. RABAUD C, BURTY C, GRANDIDIER M et al. Tolerability of post-exposure prophylaxis of HIV infection with the combination of zidovudine/lamivudine and lopinavir/ritonavir (Combivir® + Kaletra®). *Clin Infect Dis*, 2005, 40 : 303-305.
15. CAYLA JA, PLASENCIA A, GARCIA O et al. Prevalence of HIV-1 seropositivity in syringes discarded by intravenous drug users in Barcelona. *Eur J Public Health*, 1995, 5 : 94-96.
16. CAYLA J, PLASENCIA A, GARCIA O et al. Prevalence of HIV-1 seropositivity in syringes discarded by intravenous drug users in Barcelona. *Eur J Public Health*, 1995, 5 : 94-96.
17. BLANCHE S. Accidental HIV exposure of children through injury with discarded syringes *Arch Pediatr*, 2000, 7 : 83-86.
18. SMITH DK, GROHNSKOPF LA, BLACK RJ et al. US Department of Health and Human Services. Antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection-drug use, or other nonoccupational exposure to HIV in the United States : recommendations from the US Department of Health and Human Services. *MMWR Recomm Rep*, 2005, 54 : 1-20.
19. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC. Sexual victimization and STIS. In : LK Pickering, CJ Baker, SS Long, JA MacMillan. *Red Book 2006. Report of the Committee on infectious diseases*, 27th ed. Elk Grove Village : 172-177.

ANNEXE. ÉVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE DES SITUATIONS D'EXPOSITION AUX VIRUS PAR LES COREVIH (SFLS)

Références	Critères	Exemples d'indicateurs
La prise en charge des AES fait partie des missions du COREVIH	Le COREVIH coordonne la prise en charge des AES sur l'ensemble de son secteur	<ul style="list-style-type: none"> • Existence d'un groupe de travail (ou autre) spécifique des AES au niveau du COREVIH et description des modalités • Existence d'un rapport annuel du COREVIH sur le sujet et description des modalités • Existence d'un recueil de données de l'activité AES à l'échelle du COREVIH et description des modalités • Existence d'un répertoire des ressources de prise en charge des AES sur le secteur du COREVIH et description des modalités : liste des services de première et de deuxième ligne, numéros de téléphone, horaires...
	Le COREVIH évalue son activité dans le domaine de la prise en charge des AES	<ul style="list-style-type: none"> • Relevé des EPP concernant la prise en charge des AES sur le territoire du COREVIH (nombre, nombre de médecins inclus, état d'avancement...) • Partie du rapport d'évaluation du COREVIH concernant la prise en charge des AES
Les modalités de prise en charge des AES sont connues et suivies par le COREVIH, quel que soit le statut de l'établissement	Un protocole est présent dans tous les établissements de soins publics ou privés de l'espace territorial couvert par le COREVIH	<ul style="list-style-type: none"> • Pourcentage d'établissements (dans le territoire de référence du COREVIH) disposant d'un protocole/recommandation, jugé conforme aux bonnes pratiques par le COREVIH • Taux de couverture de la diffusion du protocole parmi les établissements (dans le territoire de référence du COREVIH) disposant du protocole • Existence d'un protocole à destination des professionnels hors hôpital
Le COREVIH s'assure de l'absence de disparité du dispositif de prise en charge des AES au sein de son territoire	L'accès à un avis médical pour un AES sur le secteur du COREVIH est permanent 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7	<ul style="list-style-type: none"> • Existence d'une réponse téléphonique de 1^{er} niveau pour un AES 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7 sur l'ensemble du secteur du COREVIH (description des modalités) • Accès à une évaluation médicale simple permettant la délivrance d'un traitement d'urgence standard 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7 (par enquête)
	L'accès aux antirétroviraux pour un AES sur le secteur du COREVIH est permanent 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7	<ul style="list-style-type: none"> • Existence de structure(s) de dispensation des antirétroviraux de premier niveau 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7 par territoire de santé (description des modalités)

Conditions de vie pour un succès thérapeutique

Les multithérapies permettent aujourd'hui à la plupart des patients de retrouver une immunité quasi normale pendant une période indéterminée. Si le traitement antirétroviral a un bénéfice indéniable sur l'état immunitaire, il ne permet pas pour autant de résoudre toutes les difficultés auxquelles sont confrontées les personnes infectées par le VIH : problèmes de revenus, d'emploi, de logement, de relation avec les autres, de difficulté de révélation du statut sérologique ou de vie affective et sexuelle. La prise en charge doit donc aujourd'hui dépasser les seuls aspects biomédicaux pour prendre en compte l'individu dans sa globalité. La santé « globale », qui implique le retour à une vie professionnelle, sociale, affective, et des capacités à se projeter dans l'avenir doit rester l'objectif commun de tous les acteurs médicaux, sanitaires ou associatifs.

CONDITIONS DE VIE DES SÉROPOSITIFS

Les traitements antirétroviraux permettent de poursuivre ou de retrouver une bonne qualité de vie chez une très grande majorité des personnes infectées par le VIH pour une durée proche de celle de la population générale lorsque le système immunitaire est préservé [1, 2]. La qualité de vie conditionne également l'adhérence au traitement [3]. C'est donc une dimension clé de la compréhension des enjeux de la maladie et de sa prise en charge.

La maladie VIH survient chez des adultes jeunes en pleine période de construction des projets de vie professionnelle, de constitution d'un patrimoine, de constitution du couple et de réalisation des projets parentaux. La perspective d'un traitement à vie, d'une vie sexuelle dominée par la problématique du risque de transmission, d'une incertitude sur la santé à long terme en fait une césure biographique majeure [4].

Ces années de vie gagnées peuvent être vécues dans l'isolement, l'insécurité, la perte d'estime de soi, la pauvreté, si la prise en charge ne prend pas en compte la dimension sociale des personnes.

L'isolement est plus fréquent chez les personnes vivant avec le VIH que dans la population générale, notamment chez les femmes, les homosexuels et après 50 ans. Comme dans d'autres domaines, être seul est un facteur associé à une progression de la maladie plus rapide [5, 6]. Les personnes infectées par le VIH ont une plus grande fragilité psychologique, comme en témoigne la fréquence accrue des tentatives de suicide, des conduites addictives ou de la consommation de psychotropes et de la dépression ; ce sont des facteurs d'aggravation de la maladie [7-9]. La mise en place d'actions de soutien individuel (psychothérapies, accompagnement...) ou collectif (groupe de parole, activités conviviales souvent développées par les associations) est donc plus que jamais nécessaire.

L'insécurité administrative est également fréquemment rencontrée, en particulier chez les migrants qui constituent une part importante de la population vivant avec le VIH en France. Souvent diagnostiqués rapidement après leur arrivée, les étrangers malades sont

souvent en situation irrégulière [10]. Les démarches de régularisation et d'obtention d'une couverture sociale peuvent être longues. L'obtention d'un droit au séjour pour raison médicale se traduit souvent par des autorisations à renouveler au mieux chaque année, avec tous les aléas et l'incertitude du retour en préfecture. Hommes et surtout femmes immigrés subissent des difficultés plus importantes que les nationaux pour trouver un emploi souvent précaire et mal rémunéré [11]. C'est ce qui peut expliquer que les résultats thérapeutiques des migrants puissent être moins bons que ceux des autres patients, après prise en compte des facteurs classiquement associés à l'évolution de l'infection [12].

Lorsque l'on compare les niveaux de revenu des personnes atteintes à ceux de la population générale, on observe une proportion voisine de personnes aisées, mais les autres sont beaucoup plus pauvres. L'insécurité alimentaire est donc particulièrement accentuée, avec des taux 2 à 5 fois plus élevé⁽¹⁾.

Pour les patients pris en charge récemment, après standardisation, le taux d'emploi des personnes les mieux diplômées est très proche de celui de la population générale ; en revanche, il existe une différence dans le groupe moins diplômé ; la perte d'emploi est associée à une fréquence accrue d'hospitalisation et de décès dans la cohorte PRIMO [13-15]. La sévérité de la maladie d'une part, la discrimination d'autre part, augmentent les inégalités sociales face à l'emploi. Les femmes cumulent les facteurs de vulnérabilité sociale.

OUTILS ET DISPOSITIFS

Pour contribuer à la réussite d'un projet thérapeutique, il est donc indispensable d'évaluer les conditions de vie minimales des personnes (nourriture, logement, accès au soin...) en mobilisant les réponses d'urgence quand c'est nécessaire. Il est important de rechercher et d'anticiper les ruptures possibles en repérant les facteurs de fragilité dans chaque situation. En effet, chaque rupture peut entraîner l'aggravation de l'état de santé de la personne et être génératrice de surcoûts de prise en charge.

L'infection par le VIH partage avec d'autres pathologies invalidantes des solutions communes que les acteurs impliqués dans l'infection par le VIH doivent connaître et s'approprier.

Accès aux droits et aux soins

Le système de protection sociale de la France garantit dans la plus grande majorité des cas une prise en charge correcte pour les personnes résidant sur son sol. Cependant, pour certaines populations précaires, l'obstacle financier reste un frein à l'accès aux soins : restes à charge et franchises, dépassements d'honoraire, dysfonctionnement des systèmes de dispense d'avance des frais, prestations non couvertes, etc. Ces personnes se trouvent confrontées à d'autres difficultés qui nécessitent l'aide d'un intervenant social :

- des délais d'instruction des demandes de régularisation qui s'allongent avec l'augmentation des contrôles destinés à lutter contre la fraude ;
- des difficultés d'utilisation d'un système complexe et non uniforme.

Le tableau 19-1 illustre la complexité d'un système à deux étages (part obligatoire/part complémentaire) et à plusieurs portes d'entrée (affiliation par le travail ou par la présence en France). Pour les ressortissants étrangers, le statut administratif vient interférer dans la nature de la couverture (assurance maladie versus aide médicale d'État) et rend le système difficilement lisible et générateur d'exclusion par renoncement. Les étrangers récemment arrivés en France (< 3 mois) ne sont couverts que dans des conditions d'urgence vitale (Fonds pour les soins urgents et vitaux).

(1) Données extraites de l'enquête ANRS-VESPA 2003, non publiées.

Tableau 19-I Accès aux droits et aux soins

Situation	Couverture de base	Couverture complémentaire	Spécificités pour les étrangers
Personne ayant un travail salarié ou assimilé	Ouverture de droit à l'assurance maladie sur critères socioprofessionnels	Possibilité de complémentaire payante, éventuellement aidée si ressources mensuelles > 606 € et < 727 € ou gratuite (CMU-C) si ressources < 606 €	Obligation de détenir un titre de séjour (ou une autorisation provisoire) avec droit au travail
Personne sans activité professionnelle	Ouverture d'un droit à l'assurance maladie sur critère de présence en France, dit « CMU de base » (cotisation personnelle à payer, sauf si ressources mensuelles < 720 €)	Possibilité de complémentaire payante, éventuellement aidée si ressources mensuelles > 606 € et < 727 €, ou CMU-C (gratuite) si ressources < 606 €	Obligation de détenir un titre de séjour ou, a minima, une convocation ou un rendez-vous à la préfecture Obligation d'ancienneté de présence > 3 mois, sauf demandeur d'asile Exclusion des communautaires inactifs
Personne rattachée comme ayant droit d'un assuré (conjoint, enfant...)	Même couverture que l'assuré	Même couverture que l'assuré (éventuellement avec cotisation supplémentaire)	Obligation de séjour régulier pour le majeur
Étranger de passage en France	Pas de couverture, sauf l'assurance privée vendue avec le visa		
Étranger en séjour irrégulier (dont communautaire)	Aide médicale d'État si ressource < 606 €	Aide médicale d'État (sous réserve de la publication du décret instaurant un ticket modérateur)	Ancienneté de présence en France > 3 mois Le bénéficiaire n'a pas la qualité d'assuré social, pas de carte Vitale Pas de prise en charge des prothèses dentaires, ni de lunettes, ni d'accès aux établissements médicosociaux (voir ACT)
	Pas de couverture si ressources > 606 €		
Personne sans domicile ou sans justificatif	Selon le statut professionnel et administratif Attention : difficulté d'accès à une domiciliation		Droit à une domiciliation interdit aux étrangers en séjour irrégulier, auxquels il reste la possibilité théorique de demander une domiciliation en mairie (CCAS) ou auprès d'une association agréée

Prise en charge à 100 p. 100 : l'ALD

L'infection par le VIH figure dans la liste des affections de longue durée (ALD), l'ALD 7 ; elle ouvre droit à une prise en charge à 100 p. 100 dès le diagnostic de l'infec-

tion. Il convient d'en faire la demande dès le début du suivi, en accord avec la personne concernée. C'est au médecin traitant choisi par le patient de faire la demande de prise en charge à 100 p. 100 en établissant un protocole de soins, en concertation avec le ou les médecins spécialistes qui suivent le patient pour son ALD. Les droits peuvent également être ouverts lorsque la demande émane d'un praticien hospitalier dans un contexte d'urgence. Dans ce cas, le patient dispose de 6 mois pour faire établir le protocole de soins par son médecin traitant. En cas de besoin, cette procédure dérogatoire est renouvelable.

En 2008, 81 000 patients sont en ALD pour l'infection par le VIH (ALD 7), soit environ 1 p. 100 du total des ALD. En 2007, sur les 13 055 demandes d'ALD 7, 57 p. 100 sont des nouvelles demandes et 21 p. 100 ont été faites par la procédure dérogatoire⁽¹⁾. Soixante et onze pour cent des personnes en ALD ont déclaré un médecin traitant. De nombreux séropositifs dont le suivi est majoritairement assuré par les praticiens hospitaliers n'ont pas de médecin traitant.

L'obtention de l'ALD est mentionnée dans la carte Vitale. Dans certaines circonstances, pour des raisons de rupture de confidentialité, cette mention peut amener à des situations de discrimination et de stigmatisation : notamment pour l'accès à des contrats d'assurance, de complémentaire santé ou pour une embauche.

Renouvellement de la prise en charge à 100 p. 100

Pour les patients dont l'ALD a été mise en place avant l'entrée en vigueur de la réforme de 2004, le délai pour faire établir le nouveau protocole de soins vient d'être repoussé à la fin 2009.

Ce protocole de soins doit être renouvelé régulièrement par le médecin traitant, en concertation avec le patient et avec le ou les autres médecins correspondants qui interviennent dans le suivi du patient en fonction de l'évolution de la prise en charge.

Comment remplir le protocole de soins

Sur le protocole de soins doivent figurer tous les traitements, examens biologiques, consultations de médecins et de professionnels paramédicaux nécessaires à la prise en charge de l'ALD. Seuls sont pris en charge à 100 p. 100 les soins figurant sur le formulaire et qui n'ont pas été cochés par la CPAM.

Le guide médecin établi par la HAS au titre de l'ALD 7, « Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) », ainsi que la « liste des actes et prestations » qui y est jointe (téléchargeables sur le site www.has-sante.fr) facilitent la rédaction du protocole de soins de même que les documents spécifiques de l'assurance maladie (disponibles sur le site www.ameli.fr).

Pour la rédaction du protocole de soins, il n'est pas nécessaire d'y retranscrire la liste de la HAS dans son intégralité. Il suffit de mentionner le titre ou le(s) module(s) de la liste des actes et prestations nécessaire(s) au traitement du patient, en fonction de son état de santé et de ses besoins.

Si des actes et prestations non précisés dans la liste de la HAS sont nécessaires pour adapter le protocole de soins à la situation particulière du patient (co-morbidité, complications thérapeutiques, etc.), ils seront alors pris en charge à 100 p. 100 après accord du médecin conseil.

Si les actes et prestations nécessaires ne disposent pas de recommandations de la HAS ou en cas d'affections multiples et complexes, la rédaction peut être faite de façon plus synthétique, par une formulation globale.

(1) Données actualisées de la CNAMTS et www.ameli.fr.

Évolution du dispositif des ALD

En raison de son poids sans cesse croissant dans les finances publiques, les propositions de réforme du système des ALD se multiplient. Certains proposent de supprimer les exonérations qui s'attachent aux ALD, voire de supprimer le régime lui-même. Il convient cependant de prendre la mesure des conséquences d'une éventuelle suppression du régime ALD (avis du haut conseil pour l'avenir de l'assurance maladie, séance du 28 avril 2005, « Pour une prise en charge efficiente des maladies dites "affections de longue durée" », http://www.sante.gouv.fr/hm/dossiers/hcaam/avis_280405.htm).

Augmentation des restes à charge

Même prises en charge au titre de l'ALD, les personnes vivant avec le VIH doivent assumer au minimum 500 euros annuels pour financer leurs soins [16]. En effet restent à leur charge les remboursements de médicaments, les dépassements d'honoraires et les actes non inscrits à la nomenclature de l'assurance maladie (par exemple, certains actes de kinésithérapie), auxquels il faut ajouter le forfait hospitalier, le forfait à 1 euro par consultation et le forfait de 18 euros sur les actes hospitaliers lourds. À cela viennent s'ajouter depuis le 1^{er} janvier 2008 les franchises médicales applicables aux personnes atteintes d'une affection de longue durée, à l'exception des mineurs, des femmes enceintes et des bénéficiaires de la CMU complémentaire, soit 0,50 euro par boîte de médicament, jusqu'à 50 euros par an).

Couverture complémentaire

Les restes à charge en ALD ainsi que les frais de santé hors ALD (notamment gynécologie, soins dentaires) peuvent être pris en charge au moins partiellement par une « complémentaire santé ». Compte tenu de la diversité des soins nécessaires, cette couverture additionnelle est indispensable.

Pourtant, un tiers des personnes ne bénéficient d'aucune couverture maladie complémentaire⁽¹⁾, ce qui les amène à reporter, voire à renoncer à certains soins. Les bénéficiaires d'une prestation de compensation du handicap (PCH), bien qu'ayant droit à l'assurance maladie au titre de leur allocation, sont au-dessus du seuil d'accès à la CMU complémentaire (CMU-C) et, en dépit d'aides publiques, ne peuvent donc en bénéficier. Par ailleurs, les revalorisations disparates des minima sociaux et des aides spécifiques modifient sans cesse les seuils d'exclusion des bénéficiaires de l'aide à la complémentaire santé (ACS)⁽²⁾.

Accès aux soins des personnes étrangères

Bien que théoriquement bénéficiaires, à situation égale, des mêmes droits d'accès aux prestations sociales que les nationaux, les personnes d'origine étrangère sont en plus grande difficulté. Ainsi, un nombre non négligeable n'est couvert par aucune prise en charge maladie (6 p. 100 selon l'InVS, 7,7 p. 100 selon AIDES⁽³⁾, 52 p. 100 à la première consultation dans la file active du COMEDE et d'Arcat). D'autres relèvent de l'AME (16 p. 100 selon l'InVS et 23 p. 100 dans la file active du COMEDE)⁽⁴⁾.

(1) InVS et AIDES, précités.

(2) Évaluation de la loi CMU, janvier 2007 (www.cmu.fr) et l'IRDES, Questions d'économie de la santé, avril 2007, n° 121 (<http://www.irdes.fr/Publications/Qes/Qes121.pdf>).

(3) Sur un échantillon de 250 personnes ayant participé à l'étude conduite au cours de l'année 2002 « Parcours sociomédical des personnes originaires d'Afrique subsaharienne atteintes par le VIH en Île-de-France », InVS ; enquête « Une semaine donnée », AIDES, 2005.

(4) Rapport d'activité du COMEDE, 2006.

Droit au séjour des personnes étrangères pour raison médicale

Les personnes étrangères vivant en France, infectées par le VIH et n'ayant pas un accès effectif à une prise en charge médicale dans leur pays d'origine, peuvent bénéficier d'un titre de séjour temporaire pour assurer la continuité des soins, la carte de séjour temporaire « vie privée et familiale » pour un an renouvelable, qui inclut automatiquement le droit de travailler pour les étrangers qui remplissent la double condition de vivre en France depuis plus d'un an et de risquer des « conséquences exceptionnellement graves » pour leur santé en cas de retour au pays.

La procédure comprend l'établissement d'un rapport médical écrit établi par un praticien hospitalier ou un médecin agréé sur lequel le médecin inspecteur de santé publique (MISP) de la DDASS ou le médecin de la Préfecture de police (à Paris) donne un avis au Préfet.

En matière de VIH, les indications des circulaires du 30 septembre 2005 et du 23 octobre 2007 de la Direction générale de la santé⁽¹⁾ sont parfois appréciées de manière restrictive, notamment pour les personnes asymptomatiques sans traitement, alors même qu'un renvoi au pays constitue pour elles une perte de chance considérable.

Les associations recensent régulièrement des difficultés pratiques, voire des « illégalités administratives »⁽²⁾, qui complexifient les procédures. Certains MISP ont fait état de pressions de la part des services préfectoraux traitant de l'immigration⁽³⁾. Des fiches par pays établies par la Direction de la population et des migrations décrivant l'accès aux soins par nationalité⁽⁴⁾, mais pas leur accessibilité effective, sont utilisées par des préfetures de façon automatisée. Les étrangers qui en ont les moyens sont contraints de recourir au juge administratif pour faire reconnaître leur droit.

À l'issue d'une instruction positive, ou d'un renouvellement, une simple « autorisation provisoire de séjour », sans autorisation de travailler, est de plus en plus souvent substituée à une CST, ce qui peut conduire à la rupture du versement de diverses prestations sociales, voire à une perte d'emploi.

Par ailleurs, les possibilités de regroupement familial sont restreintes car le droit au séjour pour raison médicale est considéré comme temporaire.

Permanence d'accès aux soins de santé (PASS)

Les PASS ont été instaurées⁽⁵⁾ pour faciliter l'accès et la prise en charge des personnes démunies au système de santé à l'hôpital, ou dans les réseaux institutionnels ou associatifs de soins, d'accueil et d'accompagnement social.

Différentes enquêtes ont montré que ces permanences représentent un outil efficace. Le fonctionnement hétérogène de ces structures est justifié par la diversité des situations et la nature de la précarité. Un livret relatif à l'organisation et l'évaluation des PASS est disponible sur le site internet du ministère de la Santé.

(1) Circulaire DGS du 30 septembre 2005, « Dans l'ensemble des pays en développement, il n'est donc pas encore possible de considérer que les personnes séropositives peuvent avoir accès aux traitements antirétroviraux, ni à la prise en charge médicale nécessaire pour les porteurs d'une infection par le VIH. [...] En ce qui concerne les personnes séropositives asymptomatiques dont la charge virale et le taux de CD4 ne justifient pas une mise sous traitement immédiate, la situation est similaire, puisqu'une surveillance biologique (immunovirologique en particulier) régulière est nécessaire pour déterminer le moment où la mise sous traitement sera nécessaire et que les pays concernés ne disposent pas d'infrastructure pour ce suivi. »

(2) Voir Rapport d'activité 2007 du COMEDE et Rapport d'observation de l'ODSE (Observatoire du droit à la santé des étrangers), 2007.

(3) Voir lettre du Syndicat des médecins inspecteurs de santé publique à Mme La Ministre de la Santé, 28 septembre 2007 (<http://www.smisp.fr/spip.php?article119>).

(4) Voir la pétition d'avril 2007 « Peut-on renvoyer des malades étrangers mourir dans leur pays » (http://www.medecinsdumonde.org/fr/presse/dossiers_de_presse/peut_on_renvoyer_des_malades_mourir_dans_leur_pays).

(5) Article L. 6112-6 du Code de la santé publique.

Logement et hébergement

Les personnes vivant avec le VIH doivent être logées de façon stable et dans des conditions correctes, leur permettant un suivi médical favorisant une bonne observance.

La priorité est de disposer d'un logement de droit commun. Mais lorsque ce n'est pas envisageable pour des raisons sociales ou médicales, le recours aux solutions d'hébergement, réponses transitoires et spécifiques aux publics en précarité, est nécessaire (voir Annexe 1).

Certaines solutions d'hébergement sont fonction non seulement de l'état de santé, mais aussi de la situation sociale et familiale (femmes, familles monoparentales avec enfants). Des difficultés d'accueil ou d'accès peuvent être liées à l'existence de co-morbidités (usage de drogues, troubles psychiatriques ou neurologiques) ou à certains types de publics rencontrant des difficultés d'intégration (migrants/étrangers, transgenres).

Des structures peuvent accueillir à plus long terme des personnes reconnues handicapées : les maisons d'accueil spécialisé (MAS), les foyers d'accueil médicalisé (FAM).

L'orientation dans des structures médicosociales ou vers des intervenants à domicile – service d'accompagnement à la vie sociale (SAVS) et service d'accompagnement médico-social pour adultes handicapés (SAMSAH) – qui relèvent de la commission départementale des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH) de la MDPH, soulève plusieurs difficultés :

- méconnaissance des besoins spécifiques du public VIH à l'origine d'orientations inadéquates ;
- réponse insuffisante des SAMSAH et SAVS en termes de réactivité et de type de prestations offertes.

Par ailleurs, la séropositivité constitue parfois un frein à l'admission dans les dispositifs de droit commun (stigmatisation des acteurs du logement) et la coordination est souvent insuffisante.

Enfin, les besoins en structures d'hébergement ne sont pas réellement évalués en l'absence d'étude nationale, ce qui nuit à la mise en place de réponses concrètes.

Hébergement d'urgence

Les dispositifs d'hébergement d'urgence ont pour mission de ne laisser personne dormir dans la rue et d'assurer un accueil en journée. Ces dispositifs doivent toutefois rester transitoires [17]. Le numéro d'appel 115 demeure la clé de voûte de ce dispositif, mais l'insuffisance de l'offre ne permet pas de répondre de manière adaptée aux difficultés des personnes malades.

Les lits « halte soins santé », anciennement lits infirmiers⁽¹⁾, sont destinés quant à eux à accueillir un public en grande précarité, sans domicile, en sortie de court séjour, nécessitant des soins infirmiers, pour une durée limitée de 2 à 3 semaines. La place des personnes séropositives y est marginale (1 p. 100 des passages environ)⁽²⁾. Ces lits sont situés en proximité des établissements de santé et ont établi des conventions avec certains services. Les modes de sortie demeurent toutefois aléatoires.

Les centres d'hébergement d'urgence permettent en théorie des séjours sans condition de statut administratif, mais sont souvent saturés.

Les centres d'hébergement et de réinsertion sociale (CHRS) sont accessibles à tous, y compris aux personnes sans titre de séjour, mais les admissions y sont de fait restreintes pour les personnes les plus précaires car l'objectif de réinsertion sociale nécessite un minimum de stabilité. Certains CHRS ont été aménagés pour l'accueil de personnes malades,

(1) Circulaire DGS/SD1A/2006/47 du 7 février 2006.

(2) Enquête en cours DGAS non publiée ; 671 places en 2008 (dont 200 en cours d'installation), projet de 1 000 places à l'horizon 2011.

en particulier sur des crédits d'État VIH. Certaines associations de lutte contre le VIH proposent des nuitées d'hôtel dans le cadre d'un programme d'urgence n'allant pas au-delà de quelques jours. Ces solutions peuvent être mobilisées rapidement pour des séjours courts des personnes infectées par le VIH.

Appartement de coordination thérapeutique (ACT)

L'une des missions des ACT est d'accompagner la personne vers une réintégration sociale réussie, compatible avec son état de santé. L'admission dans cette structure repose sur un critère de santé (être atteint d'une maladie chronique dans une phase nécessitant un accompagnement médical plus soutenu et une coordination) et sur des critères de vulnérabilité sociale ou psychologique. Les bénéficiaires de l'AME peuvent y accéder.

La sortie de ce dispositif reste problématique faute de solution d'aval (logements sociaux), ce qui nuit à ses missions. En 2006, 20 p. 100 des personnes sortants d'ACT (44 p. 100 en Île-de-France) y séjournaient depuis plus de 2 ans et 7 p. 100 en province. En Île-de-France, 32 p. 100 des personnes présentes pourraient en théorie quitter l'ACT pour un logement autonome⁽¹⁾.

Les patients les plus graves et peu autonomes relèvent plutôt de structures médico-sociales de type MAS ou FAM qui accueillent rarement à ce jour ces personnes vivant avec le VIH.

En 2008, on recense plus de 1 000 places d'ACT⁽²⁾ qui ne sont plus spécifiquement dédiées aux PVVIH depuis 2002. Actuellement, 20 p. 100 des places sont occupées par des personnes relevant d'autres maladies (7 p. 100 en Île-de-France et 30 p. 100 en province)⁽³⁾. Le plan Maladies chroniques prévoit la création de 950 places supplémentaires. Dans ce contexte, les besoins des personnes VIH doivent continuer à être pris en compte, en particulier les spécificités actuellement peu prises en charge comme les mères avec leurs enfants, les personnes sortants de prison et celles bénéficiant d'une mesure de suspension de peine et les personnes transgenres qui, bien souvent, ne peuvent intégrer une structure collective (voir Chapitre 20).

Les maisons relais accueillent des personnes isolées socialement et peu autonomes, mais sans nécessité de soins lourds. L'admission des personnes séropositives y est théoriquement possible mais en pratique très restreinte.

Les centres maternels accueillent des femmes avant ou après leur accouchement, mais refusent parfois les femmes séropositives.

Enfin, quelques autres dispositifs développés à titre expérimental sont financés de manière aléatoire. Les appartements relais VIH/VHC accompagnent les résidents vers un projet de réinsertion sociale, mais n'assurent pas la coordination thérapeutique ; les projets de familles relais VIH assurent l'accueil dans une famille de façon transitoire et peuvent servir de pause dans le parcours d'une personne. Le recensement et l'évaluation de ces structures est nécessaire afin d'en déterminer l'intérêt et d'envisager leur développement.

Logement social : accès et maintien dans les lieux

L'accès au parc social nécessiterait de pouvoir négocier avec les élus locaux afin de les sensibiliser à la problématique du logement des personnes séropositives. Pour exemple, la création de la plateforme interassociative pour le logement Sida (PILS) à Paris a amené des associations à se regrouper à la manière d'un collectif interlogement pour négocier et

(1) Rapport d'activité de la FNH VIH 2006. 44 répondants sur 63 structures enquêtées.

(2) Le plan national de lutte contre le VIH et les IST 2005-2008 a permis la programmation de 150 places par an.

(3) Rapport FNH VIH déjà cité.

obtenir un contingent de places d'hébergement auprès de la mairie de Paris. Cette initiative pourrait être développée sur le territoire national.

Le droit au logement opposable a désormais inscrit dans la loi⁽¹⁾ l'accès au logement et son maintien dans certaines situations prioritaires, dont font partie les personnes vivant avec le VIH. Le processus est complexe⁽²⁾ et nécessite le soutien des demandeurs par des professionnels ou des associations.

Maintien à domicile et aide au retour à domicile

Les services de soins infirmiers à domicile (SSIAD), qui assurent une coordination des soins infirmiers et aides-soignants, peuvent également être utiles pour faciliter le retour ou le maintien à domicile. En Île-de-France, deux services spécifiques VIH ont été développés et seraient à évaluer.

Un dispositif d'aide à domicile spécifique au VIH, créé dans les années 1990⁽³⁾, permet d'assurer une aide à la vie quotidienne en s'appuyant sur des services d'aides-ménagères volontaires et formées. Les services hospitaliers font état de demandes non satisfaites dans des délais convenables. Les interventions sont possibles au domicile, dans les ACT, voire les CHRS. Ce dispositif est coordonné par le département qui évalue les besoins et assure le suivi des situations.

Ce dispositif rencontre des difficultés de fonctionnement car les critères d'admission sont hétérogènes, le personnel fréquemment remplacé et les coûts de gestion sont parfois disproportionnés. Le financement repose sur des crédits d'État (50 p. 100) et des cofinancements des conseils généraux. L'évolution de ce dispositif « expérimental » pourrait donc être discuté en préservant les points forts : possibilité d'admission en urgence, formation des personnels et coordination en complémentarité avec les dispositifs de droit commun.

Différents types d'aide à domicile sont possibles, dans le cadre du droit commun, soit au titre de l'âge (plus de 60 ans), du handicap, soit au titre de la situation familiale (famille avec enfants). La loi sur le handicap a créé de nouveaux dispositifs de soutien à domicile : les SAMSAH et les SAVS (*voir* Annexe 1). Ces dispositifs ne permettent pas une prise en charge dans l'urgence, nécessitent le passage par la MDPH et l'attribution de la PCH. Par ailleurs, les délais sont longs et tous les frais ne sont pas pris en charge (aide-ménagère). Le premier SAVS VIH est actuellement géré par l'association AIDES à Paris.

L'éducation thérapeutique devrait faire partie des missions des dispositifs d'accompagnement à domicile, au mieux en collaboration en réseau avec les acteurs médicaux et médicosociaux.

Emploi, ressources et prestations sociales

La pathologie VIH/Sida concerne globalement des populations socialement plus défavorisées qu'au début de l'épidémie ou entraîne une détérioration de leur situation sociale.

Les ressources des personnes sans emploi proviennent pour 28 p. 100 d'indemnités de chômage, pour 35 p. 100 de la PCH ou d'une pension d'invalidité, pour 10 p. 100 d'indemnités journalières et pour 9 p. 100 du revenu minimum d'insertion (RMI). Plus du quart des 150 000 personnes séropositives au VIH en France vivent de minima sociaux, au-dessous du seuil de pauvreté [18]. Dans ces conditions, la nourriture et le logement sont souvent prioritaires face aux soins.

(1) Loi 2009-290 du 5 mars 2007.

(2) Site du ministère du Logement (http://www.logement.gouv.fr/rubrique.php3?id_rubrique=1458).

(3) Circulaire DGS 96/10 du 8 janvier 1996.

Maintien ou reprise d'emploi

Le maintien ou le retour à l'emploi sont des enjeux majeurs pour les personnes infectées par le VIH⁽¹⁾. Le manque d'information et d'accompagnement, la peur de perdre des droits et de mettre en danger un équilibre financier fragile sont des obstacles importants.

Dévoiler sa maladie dans un cadre professionnel n'est pas forcément sans conséquence en raison de la discrimination dont les personnes vivant avec le VIH peuvent faire l'objet. Les postes et les rythmes sont insuffisamment aménagés et le travail à domicile est peu développé et peu encouragé. Le retour ou le maintien dans l'emploi nécessite une collaboration étroite de tous les acteurs et de la personne concernée.

Temps partiel thérapeutique

Il est accessible aux salariés ayant travaillé au moins 200 heures au cours du trimestre préalable à l'arrêt de travail. La demande se fait au plus tôt après 15 jours d'arrêt maladie par le patient, le médecin traitant ou le médecin du travail auprès de la CPAM. La décision est prise par le médecin conseil de la Sécurité sociale. Il permet une prise en charge du temps non travaillé sous forme d'indemnités journalières versées par la CPAM dont la durée ne peut excéder 18 mois. À l'issue de cette période, une rencontre avec le médecin du travail, tenu au secret professionnel, permet une évaluation de l'aptitude au poste. L'employeur doit, le cas échéant, étudier la possibilité d'un aménagement de poste ou la proposition d'un autre poste au sein de l'entreprise en adéquation avec les recommandations du médecin du travail. Toutefois, en pratique, la situation de subordination du salarié peut restreindre ses possibilités de négociation. Dans tous les cas, la possibilité du temps partiel thérapeutique reste fortement liée à la décision de l'employeur qui n'est pas dans l'obligation de l'accepter. En outre, le recours à ce dispositif à durée limitée retreint son intérêt pour les personnes vivant avec le VIH.

Articulation des différents dispositifs

Les personnes infectées par le VIH ayant travaillé suffisamment longtemps (conditions d'heures de travail sur une période de référence) et perdant leur emploi peuvent prétendre au bénéfice d'allocations chômage (allocation d'aide au retour à l'emploi [ARE] ou, après un certain temps, allocation spécifique de solidarité [ASS]).

Elles peuvent également relever du dispositif de l'invalidité si elles sont confrontées à une perte de leur capacité de travail et sous certaines conditions : au-delà d'un ou de plusieurs arrêts de travail, appréciés sur au maximum 3 ans, ayant donné lieu au versement d'indemnités journalières, quelle que soit la stabilité de leur état, après 12 mois au minimum d'immatriculation à l'assurance maladie et un certain cumul de cotisations. Une pension d'invalidité est attribuée sous critères de santé (catégories 1, 2, 3 ouvrant des possibilités variables d'activité professionnelle). Elle est temporaire et révisable en fonction de l'évolution de l'état de santé et de la situation professionnelle. Son montant, plafonné, est fonction des salaires des années travaillées. En cas de salaires faibles, une pension « plancher » est prévue : l'allocation supplémentaire d'invalidité (ASI).

La PCH est destinée aux personnes souffrant d'un trouble de santé invalidant qui ne peuvent bénéficier d'une pension d'invalidité et disposent de faibles ressources. La PCH tout comme l'ASI sont des prestations personnelles : le caractère individuel de ces ressources destinées à compenser une incapacité de travail liée à une maladie est parfois compromis par le fait que l'appréciation des ressources du demandeur inclut celles de son conjoint ou des membres de famille à sa charge. Ainsi, sur la base d'un avis d'imposition commun incluant les ressources du conjoint ou du partenaire pacsé, des personnes

(1) Enquête VESPA.

touchées par le VIH, en particulier des femmes, ne peuvent prétendre à ces prestations et, par conséquent, dépendent financièrement de leur conjoint.

Compte tenu des conditions d'accès spécifiques à chaque dispositif, il est possible de relever de plusieurs dispositifs à la fois (invalidité et ASS, par exemple). Au-delà de l'âge de 60 ans, les personnes bénéficiaires de la PCH ou de l'ASI basculent pour l'essentiel dans l'allocation de solidarité aux personnes âgées et perdent du même coup certaines ressources complémentaires ou possibilités de cumul.

Infection par le VIH et handicap

Depuis 1993⁽¹⁾, le recours aux droits et prestations de personne handicapée est reconnu pour les personnes infectées par le VIH. Mais cela suppose qu'elles se reconnaissent comme « personne handicapée », ce qui n'est pas toujours le cas.

La loi du 11 février 2005 sur le handicap a sensiblement modifié le dispositif d'accueil et d'accompagnement des personnes en situation de handicap. La maison départementale des personnes handicapées (MDPH) est désormais l'interlocuteur pivot de cette nouvelle organisation, qui vise à simplifier les démarches des personnes handicapées et à apprécier leurs demandes et leurs besoins dans leur globalité. La MDPH a pour vocation d'offrir un accès unique aux droits et prestations (reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé, PCH...), d'appuyer l'accès à la formation et à l'emploi (Cap emploi), d'orienter vers les établissements et les services (SAMSAH, SAVS...). Leur installation récente laisse encore apparaître bien des difficultés de fonctionnement⁽²⁾ :

- les MDPH sont organisées de manière disparate ;
- de nombreux dysfonctionnements pratiques dans l'accueil, l'accompagnement et le soutien des personnes sont soulignés car le personnel n'est pas formé ;
- les délais d'instruction des dossiers dépassent largement les quatre mois légaux au-delà desquels les demandes sont réputées refusées ;
- le traitement des demandes en urgence ne repose que sur des instructions inégalement appliquées selon les MDPH (circulaires de 1994 et 1997) ;
- les maisons du handicap reçoivent trop rarement les personnes individuellement, faute de moyens.

Reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé

Les personnes percevant une indemnité de chômage et souhaitant reprendre une formation qualifiante peuvent s'appuyer sur la reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH). Elles doivent en faire la demande auprès de la commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH) de leur département, en remplissant le formulaire disponible auprès des MDPH. Cette reconnaissance ouvre droit à un reclassement professionnel. Elle permet le cofinancement par l'Agefiph de formations qualifiantes, de primes à la création d'entreprise ou d'un salaire de contrat de professionnalisation. Elle neutralise certaines limitations dans les concours de la fonction publique. Elle permet le soutien des structures « Cap emploi », donne une priorité d'accès aux contrats aidés et permet à l'employeur de bénéficier de primes à l'embauche.

(1) Le décret 93-74 du 18 janvier 1993 modifie le barème indicatif pour l'évaluation des déficiences et incapacités des personnes handicapées et introduit l'infection par le VIH comme cause de handicap.

(2) « Application de la loi n° 2005-102 du 11 février 2005 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées », rapport d'information pour le Sénat n° 359, Paul Blanc, 7 juillet 2007 ; enquête sur les maisons départementales du handicap, Chroniques associés, janvier 2008 (<http://www.chroniques-associes.fr/>) ; « La douloureuse épopée des maisons départementales des personnes handicapées », Lien social, n° 867, janvier 2008.

Taux d'incapacité

L'évaluation du taux d'incapacité conditionne certains droits et prestations : la majoration pour la vie autonome, par exemple, n'est accessible qu'aux personnes ayant un taux supérieur à 80 p. 100. Celui-ci permet aussi de bénéficier d'avantages fiscaux. Pour la PCH, un taux compris entre 50 et 79 p. 100 impose une condition supplémentaire : ne pas avoir travaillé pendant les douze mois précédant la demande. Le taux accordé n'est pas définitif. La pathologie et les effets indésirables étant amenés à évoluer, il est attribué par la CDAPH pour une durée déterminée (2, 3 ou 5 ans selon les cas) et peut faire l'objet d'un recours.

Appréciation de l'incapacité : le rôle déterminant du médecin traitant

Les médecins, notamment le médecin traitant, ont un rôle déterminant à jouer dans l'établissement du certificat médical « personne adulte handicapée » : c'est un document important pour la détermination du taux d'incapacité. La conception du certificat actuel oriente fortement la façon de le renseigner et biaise a priori l'évaluation de la réalité quotidienne de la pathologie et de son impact pour l'autonomie de la personne, et il devrait être remplacé par un formulaire plus adapté attendu prochainement.

Ce document doit être rempli scrupuleusement en lien avec le(s) médecin(s) spécialiste(s) afin de refléter au mieux la réalité et son retentissement sur la vie quotidienne de la personne touchée. Il doit être détaillé. Il est important de joindre un dossier médical au certificat ainsi que le protocole de soins afin que l'équipe de la CDAPH ait le maximum d'éléments pour prendre sa décision.

Évaluation par les CDAPH

Le guide barème utilisé par la CDAPH a été révisé fin 2007. Il prévoit maintenant que les déficiences constatées et leurs conséquences dans la vie quotidienne priment sur le seul diagnostic médical. Alors que précédemment, le taux de 80 p. 100 était automatiquement attribué au stade Sida, le nouveau guide barème est moins « directif » et requiert toute l'attention des médecins. À ce jour, il est encore trop tôt pour savoir si l'application de ce nouveau guide barème est uniforme et adaptée au VIH.

Articulation entre prestation de compensation du handicap (PCH) et revenus du travail

Les personnes allocataires de la PCH qui peuvent travailler disposent de deux possibilités selon leur cursus et leur situation personnelle :

- ils peuvent bénéficier des contrats d'avenir et entrent dans la liste des bénéficiaires de l'obligation d'emploi, permettant de mobiliser en leur faveur les outils spécifiques de l'ANPE et des Cap emploi ;
- ils peuvent travailler et cumuler l'allocation avec un salaire, en principe, dans la limite de 115 p. 100 du SMIC pendant 7 à 18 mois. Au-delà de cette période, le cumul devient partiel, la PCH subissant des abattements.

Pour déterminer le montant annuel effectif de l'allocation, la caisse d'allocations familiales (CAF) soustrait les revenus déclarés de l'année précédente d'un plafond constitué par la valeur maximale de la PCH pour un an. Si les ressources d'activité salariale dépassent le montant du plafond, la PCH n'est pas accessible pendant douze mois et l'allocataire est tenu de rembourser le trop perçu. Ce mode de calcul, appliqué à la première demande ainsi qu'au renouvellement avec reprise d'emploi, est peu incitatif à l'activité.

De plus, certains contrats de travail précaires (par exemple, un CDD de moins de 6 mois), outre la perte qu'ils occasionnent sur le montant de la PCH, n'ouvrent pas de droit aux indemnités journalières d'arrêt maladie, ni aux indemnisations de chômage, et ne

donnent aucun point pour la retraite. À l'issue de ces contrats, il ne reste à certains que le recours au RMI.

Par ailleurs, l'attribution de la PCH pour les personnes dont le taux d'incapacité est compris entre 50 et 79 p. 100 n'est effective que s'ils n'ont pas travaillé pendant les douze mois précédant la demande. Ainsi, lorsque l'état de santé et les capacités de travail des personnes fluctuent, elles voient leur taux passer au-dessous de 80 p. 100 et peuvent perdre le bénéfice de l'allocation.

Les réseaux associatifs d'accompagnement des personnes vivant avec le VIH ont observé que la connaissance et l'application des réglementations diffèrent selon les régions, les organismes et les professionnels, n'offrant aucune sécurité sur la garantie des droits accordés. Ainsi, bien que les indemnités journalières octroyées dans le cadre de l'ALD⁽¹⁾ ne soient ni déclarables, ni imposables, certaines CAF les prennent en compte comme un revenu pour apprécier les droits à la PCH notamment. Ces disparités de traitement des situations individuelles rendent possible pour une personne d'être accompagnée par un spécialiste capable d'intervenir, ce qui ne l'est pas pour une personne isolée. Au-delà de la question de l'équité, ce constat explique mieux le recul d'un grand nombre de personnes vivant avec le VIH face à une démarche de retour à l'emploi.

Vieillessement

Le nombre de personnes infectées par le VIH de plus de 60 ans augmente, et de nombreuses prestations ne sont plus accessibles après 60 ans. Les bénéficiaires de la PCH peuvent opter pour l'allocation de perte d'autonomie (APA). Les dispositifs d'aide à domicile et des aides particulières destinées aux personnes âgées sont utilisables.

Ressources

Les pensions de retraite sont souvent insuffisantes pour des personnes n'ayant pas travaillé régulièrement, y compris pour les retraites des personnes en invalidité. Les revenus de subsistance sont détaillés dans l'annexe 2. En effet, à compter de 60 ans, la plupart des bénéficiaires de la PCH ou de l'allocation supplémentaire d'invalidité basculent dans le dispositif du « minimum vieillesse » commun à l'ensemble des personnes âgées. La maladie n'est alors plus prise en considération et la personne ne peut plus bénéficier des majorations et compléments attribués sous condition d'âge, alors même que la capacité à l'autonomie est a priori réduite du fait de l'âge et de la fatigabilité.

Accueil dans les établissements pour personnes âgées

L'accueil dans ces établissements est restreint du fait d'une méconnaissance de l'infection par le VIH de ces structures qu'il conviendrait d'améliorer. Par ailleurs, dans les unités de soins de longue durée (USLD), destinées aux personnes âgées les moins autonomes et relevant d'un budget global, le coût des antirétroviraux peut constituer un frein supplémentaire à l'admission.

Accompagnement, soutien et qualité de vie

Il y a des moments clés – annonce, mise sous traitement, changements cliniques ou thérapeutiques majeurs – pour proposer une évaluation de la situation sociale des personnes, en orientant, le cas échéant, le patient vers les services sociaux. Ces moments peuvent aussi être mis à profit pour faciliter la diffusion d'une information générale sur les droits

(1) Article 90 quinquies du Code général des impôts et article D. 322-1 du Code de la sécurité sociale.

et les aides sociales ainsi que sur les différentes institutions et intervenants du secteur social. L'objectif est de pouvoir repérer le plus tôt possible des éléments pouvant engendrer une détérioration de la situation sociale du patient. Ce travail doit être amorcé dès que possible dans la prise en charge.

Éducation thérapeutique

Particulièrement développée dans les maladies chroniques comme le diabète ou l'asthme, l'éducation thérapeutique a pour objectif de soutenir l'autonomie de la personne malade. Elle a joué un rôle important pour porter l'adhésion au traitement antirétroviral à un taux très élevé et pour mieux faire prendre en compte la dimension préventive⁽¹⁾.

Rôle des médiateurs en santé

La médiation est une démarche qui facilite la résolution de conflits entre personnes par l'intervention et la neutralité d'un tiers. Plusieurs champs de médiation sont complémentaires, non plus centrés sur une relation contractuelle ou commerciale, mais sur la qualité de vie en société, comme la médiation sociale, familiale, interculturelle et la médiation en santé.

La médiation en santé publique a une fonction transversale dans les rapports de pouvoir en jeu dans la relation soignant-soigné, permettant d'évoluer d'un rapport de « prescripteur-vigilant » face au « malade-observant », vers une relation de co-gestion attentive. Elle vise à une redéfinition des enjeux de pouvoirs adaptés à chaque malade et à chaque médecin. Bon nombre de malades chroniques ne se sentent pas malades avant les complications, c'est pourquoi la médiation en santé publique s'y intéresse en priorité.

Rôle des associations

Depuis les années 1980, les associations de lutte contre le Sida ont développé des savoir-faire spécifiques. En complément de l'accompagnement thérapeutique, pratiqué aussi bien par des soignants que des associations, ces dernières, en privilégiant l'approche globale des personnes vivant avec le VIH, ont pu se spécialiser dans le « rattrapage » de malades en périodes de mauvaise observance, voire en rupture de soins. Elles ont pu prouver l'utilité de l'empathie plutôt que la compassion, de l'entraide communautaire et de l'autosupport.

La confiance et l'intérêt des séropositifs pour les associations, particulièrement chez les hommes ayant des rapports avec d'autres hommes, se mesurent à leur niveau élevé de dons (plus de 45 p. 100) et de participation aux activités proposées. Cela montre bien le rôle de structurant social du tissu associatif.

Évaluation du bénéfice des actions associatives pour les personnes

S'il existe des recherches en sciences sociales [19] qui décrivent le rôle des associations françaises de lutte contre le Sida, notamment de malades, en matière de transformation sociale et politique, peu de travaux publiés ont mesuré l'impact de leurs actions sur l'amélioration de la prise en charge des personnes vivant avec le VIH [20].

Les évaluations des actions associatives ne sont souvent publiées que dans les rapports d'activités⁽²⁾. Les études réalisées montrent la diversité de ces actions conçues pour répondre aux problèmes soulevés par les personnes concernées : l'observance thérapeutique lors de l'infection par le VIH, le recrutement de personnes issues de différentes

(1) Circulaire DGS-RI2/DHOS n° E2-238 du 15 juin 2007 relative aux missions des établissements de santé en matière d'éducation thérapeutique et de prévention dans le champ de la sexualité chez les personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

(2) Édition 2005 de l'enquête « Aides et toi », auprès de 1 932 personnes (financée par la DGS) et états généraux des personnes vivant avec le VIH (<http://www.aides.org/rapport/etatgenerau2004-vf.pdf>).

« communautés fragiles » pour améliorer leur accès à la prévention, au dépistage et au soins⁽¹⁾, l'utilité d'un lieu d'accueil spécifique consacré à la santé sexuelle pour réduire l'épidémie de VIH chez les gays⁽²⁾, le plaidoyer pour la prise en compte des lipo-atrophies sévères des fessiers invalidante⁽³⁾ [21, 22].

Discriminations

Discrimination des personnes infectées par le VIH

La discrimination des personnes vivant avec le VIH est essentiellement analysée dans deux enquêtes associatives datant de 2005. Dans celle menée par AIDES, une personne séropositive sur deux déclare avoir subi des discriminations dont la raison principale est la séropositivité. Les associations s'efforcent d'accompagner les victimes en les aidant notamment à faire valoir leurs droits.

Refus de soins

Une récente enquête réalisée par Médecins du monde (*testing*) a montré que 37 p. 100 des médecins d'un département français ont refusé les soins pour un bénéficiaire de l'AME, et 10 p. 100 pour les bénéficiaires de la CMU-C⁽⁴⁾. Les patients infectés par le VIH sont donc particulièrement exposés à des refus de soins de médecine de ville, étant donné la fréquence de leur recours via la CMU et l'AME. Les fréquents refus de soins rapportés de la part des dentistes ont conduit à rappeler, par voie circulaire (2005), les règles déontologiques. Le décret de mars 2007 précise les procédures disciplinaires à l'encontre des professionnels de santé qui ne respecteraient pas ces règles.

Vie privée et milieu professionnel

Une discrimination à l'embauche et dans l'emploi est rapportée dans certaines professions. Le personnel navigant de l'aviation civile reste soumis à des instructions ambiguës (arrêté ministériel du 5 juillet 1984 prévoyant que les « affections évolutives susceptibles de conduire à une inaptitude ultérieure sont éliminatoires ») : la HALDE⁽⁵⁾ et le Conseil d'état⁽⁶⁾ sont intervenus pour demander la modification de ce texte afin d'éviter toute discrimination de principe fondée sur la seule sérologie positive au VIH.

Incarcération

Aménagement et suspension de peine pour raison de santé

La prise en charge sanitaire des détenus relève du service public hospitalier dans le cadre d'unités de consultation et de soins ambulatoires (UCSA) intervenant en prison indépendamment de l'administration pénitentiaire (loi du 18 janvier 1994). Cette réforme a net-

(1) Évaluation des actions de proximité des médiateurs de santé publique et leur formation dans le cadre d'un programme expérimental mis en œuvre par l'IMEA, évaluation réalisée par « *evalue* » et commandée par la DGS, juillet 2006.

(2) La demande de centres de santé gay est importante (62,3 p. 100 des répondants pensent que « ce serait utile et je pense y aller »), notamment en cas de questions ou d'inquiétudes liées à la santé sexuelle (seuls 51,1 p. 100 font appel à leur médecin traitant dans ce cas).

(3) Enquête TRT-5 : « lipo-atrophies sévères des fessiers » (mai 2007) (<http://trt-5.org/article128.html>).

(4) « Analyse des attitudes de médecins et de dentistes à l'égard des patients bénéficiant de la couverture maladie universelle complémentaire », Fonds de financement de la protection complémentaire de la couverture universelle du risque maladie (Fonds CMU), 22 juin 2006 (www.cm.fr).

(5) Délibération du 6 février 2006.

(6) Arrêt du 28 juin 2006.

tement amélioré l'accès aux soins de cette population. Cependant, il existe régulièrement des ruptures dans la continuité des soins pour les personnes entrant ou sortant de détention, alors même qu'il existe des dispositions législatives, non spécifiques, qui permettent à des personnes détenues de bénéficier d'aménagements et de suspensions de peines fondés sur des raisons relatives à la santé :

- la permission de sortir. Elle réduit les problèmes liés à l'extraction, tant pour les patients (menottage) que pour l'organisation des services (présence d'une escorte). Elle facilite ainsi l'accès à des consultations spécialisées ou à une hospitalisation de jour ;
- la libération conditionnelle ou la procédure rapide d'aménagement de fin de peine, qui permettent d'organiser la continuité des soins à la sortie et l'orientation vers des structures adaptées ou la mise en place d'un projet de soins ;
- la suspension de peine pour raison médicale⁽¹⁾, qui permet la sortie des patients atteints de pathologies lourdes si deux expertises médicales établissent que l'état de santé du condamné est « durablement incompatible avec la détention » ou que son « pronostic vital est engagé ». Cependant, la réalisation des expertises médicales se heurtent parfois à une méconnaissance de l'organisation effective des soins en détention ou de la pathologie pour laquelle les experts ont à rendre un avis. C'est le médecin de l'UCSA qui fournit un certificat médical au demandeur de suspension de peine, à charge pour la personne détenue de le transmettre au juge d'application des peines afin de constituer son dossier et de faire nommer des experts compétents.

D'autres critères sont pris en compte dans la décision d'octroi de ces dispositions : la capacité d'insertion des détenus, l'existence d'un entourage stable ou l'accès au logement. Le manque de structures susceptibles d'accueillir les personnes détenues qui pourraient bénéficier de la suspension de peine représente un frein considérable à son usage effectif. La représentation des personnels de santé exerçant en milieu pénitentiaire au sein des COREVIH devrait permettre de faire un état des lieux de l'existant pour améliorer l'accès aux hébergements nécessaires.

Ces dispositifs sont parfois méconnus par le personnel soignant exerçant dans les UCSA et par les détenus eux-mêmes. Au 31 décembre 2007, 533 demandes avaient été déposées et 269 acceptées⁽²⁾.

Préparation à la sortie et accès aux droits

La prise en charge du VIH et des co-morbidités fréquemment associées, hépatites, usage de drogues avec traitements de substitution aux opiacés, est globalement bien assurée en milieu carcéral. Il reste à améliorer la coordination entre les différents services et acteurs intervenant en détention (UCSA, SPIP, SMPR et associations) pour préparer la sortie dès l'entrée en détention. Il est également important de faciliter l'accès dans les établissements pénitentiaires des structures extérieures (CAF, CPAM, services de domiciliation...) pour réaliser le diagnostic de chaque situation, anticiper la sortie et réinitialiser les droits sociaux (affiliation à la Sécurité sociale, la CMU, la CMU-C, l'ALD, le RMI), sans aucune carence à la sortie. Il convient aussi de mettre en réseau les différents acteurs intervenant à l'extérieur de la prison pour faciliter la réinsertion des personnes détenues à leurs sorties. Certains établissements ont établi des conventions qui permettent à des agents de la CPAM d'intervenir directement auprès des assurés sociaux. La préparation à la sortie, entamée en détention, peut être poursuivie à la CPAM une fois le détenu libéré. Les permanences d'accès aux soins de santé (PASS) peuvent intervenir en détention, procéder à la réactivation des droits sociaux et continuer de traiter le dossier, une fois la personne libérée, au sein de l'hôpital de rattachement. Un recensement de ces initiatives permettrait de les évaluer et de les généraliser à l'ensemble des prisons françaises.

(1) Circulaire DGS/SD6A/2005/443 du 30 septembre 2005.

(2) Source DAP-PMJ2, janvier 2007.

Place des COREVIH dans la prise en charge médicosociale des sortants de prison (voir Chapitre 20)

Certains COREVIH ont, d'ores et déjà, mis en place des groupes de travail spécifiques à la prise en charge du VIH en prison pour améliorer les dispositifs existants. L'intégration des conseillers d'insertion et de probation (qui relèvent de l'administration pénitentiaire), pour participer à la réflexion collective et à la recherche de solutions, est une piste intéressante (voir Chapitre 20).

Points forts

- L'infection par le VIH peut entraîner une dégradation des conditions de vie des personnes.
- La réussite thérapeutique est dépendante des conditions de vie et de la situation sociale des personnes. L'anticipation des difficultés permet de réduire le risque de rupture.
- *Accès aux droits et aux soins* :
 - le système de santé français actuel garantit, dans l'extrême majorité des cas, une prise en charge de qualité ;
 - l'ouverture des droits des populations sans couverture sociale reste complexe ;
 - l'importance des « restes à charge » représente pour certains patients une charge financière très lourde ;
 - un cadre législatif garantit le droit au séjour des personnes étrangères pour raison médicale ;
 - les conditions de vie des étrangers en situation de précarité administrative nuisent à la réussite thérapeutique et à l'efficacité du système de soins.
- *Logement et hébergement* :
 - de nombreux dispositifs d'hébergement existent en fonction de la situation sociale et sanitaire des personnes, mais la coordination apparaît insuffisante ;
 - les réponses à certaines situations sont insuffisantes, notamment pour les mères avec enfants, les sortants de prison, les personnes transgenres.
- *Emploi, ressources et prestations sociales* :
 - un quart des personnes infectées par le VIH vit de minima sociaux ;
 - le maintien en activité peut se heurter à la très forte résistance du milieu du travail.
- *Vieillesse* : d'un point de vue collectif, l'accueil dans une structure adaptée d'une population séropositive qui vieillit doit être anticipé et accompagné en impliquant les professionnels de la gériatrie.
- *Accompagnement, soutien et qualité de vie* : de nombreux acteurs institutionnels ou associatifs interviennent dans l'accompagnement des personnes vivant avec le VIH. Ils ont une place essentielle dans le soutien psychosocial des personnes, comme dans l'aide à la réussite thérapeutique.
- *Discrimination* : les discriminations dont sont victimes les personnes vivant avec le VIH restent fréquentes et touchent la vie sociale, la vie professionnelle et la vie privée.
- *Incarcération* :
 - les dispositifs permettant la sortie de détention de personnes dont l'état de santé est durablement incompatible avec la prison ne sont pas utilisés de façon optimale ;
 - le changement de statut entre détention et milieu libre, le défaut de coordination entre les milieux carcéraux et médicaux sont la cause de discontinuités dans le suivi médical des personnes.

Le groupe d'experts recommande :

- pour l'accès aux droits et aux soins :
 - pour assurer un suivi efficace dans la durée, que les médecins se préoccupent de la protection sociale de leur patient dès la première consultation ;
 - que les services sociaux analysent les « restes à charge » que doit assumer le patient.
- pour les étrangers malades : que soient respectées les dispositions législatives et réglementaires relatives aux étrangers malades.
- pour le logement et l'hébergement :
 - de développer des initiatives facilitant l'accès au logement social des patients qui en relèvent ;
 - de veiller à ce que les ACT répondent aux besoins des populations insuffisamment prises en compte (mère avec enfants, sortant de prison, personnes transgenres...).
- pour l'emploi, les ressources et les prestations sociales :
 - d'assouplir le temps partiel à titre thérapeutique afin qu'il puisse être accordé pour des périodes plus adaptées aux besoins des personnes vivant avec le VIH ;
 - que le personnel des MDPH soit formé aux spécificités de la maladie VIH et aux besoins des malades.
- pour le vieillissement : que les acteurs de la filière gériatrique soient formés à l'accueil des personnes VIH.
- pour l'accompagnement, le soutien et la qualité de vie : que les patients puissent bénéficier plus largement de programmes d'éducation thérapeutique et d'accompagnement.
- pour la discrimination :
 - que la lutte contre la discrimination reste une priorité ;
 - que l'information sur les droits et les recours des patients soit largement diffusée.
- pour l'incarcération :
 - de mener une réflexion sur les expertises médicales dans le cadre de l'aménagement et la suspension de peine ;
 - d'organiser la continuité de la prise en charge médicale et des droits sociaux du début de l'incarcération jusqu'au suivi post-carcéral.

BIBLIOGRAPHIE

1. PRÉAU M, MARCELLIN F, CARRIERI MP et al. and the VESPA Study Group. Health-related quality of life in French people living with HIV in 2003 : results from the national ANRS-EN12-VESPA Study. *AIDS*, 2007, 21 (Suppl. 1) : S19-S27.
2. LEWDEN C, CHÈNE G, MORLAT P et al. HIV infected adults with a CD4 count greater than 500 cells/mm³ on long term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J AIDS*, 2007, 4 : 72-77.
3. PERETTI-WATEL P, SPIRE B, SCHILTZ MA et al. the VESPA Group. Vulnerability, unsafe sex and non-adherence to HAART : evidence from a large sample of French HIV/AIDS outpatients. *Soc Sci Med*, 2006, 62 : 2420-2433.
4. PIERRET J. *Vivre avec le VIH*. Paris, PUF, 2006.
5. BERKMAN L, GLASS T, BRISSETTE I, SEEMAN TE. From social integration to health : Dukheim in the new millenium. *Soc Sci Med*, 2000, 51 : 843-857.
6. YOUNG J, DE GEEST S, SPIRIG R et al. Stable partnership and progression to AIDS or death in HIV infected patients recieving HAART : Swiss HIV cohort study. *Br Med J*, 2004, 15 : 3285.

7. PERETTI-WATEL P, SPIRE B, LERT F, OBADIA Y. Drug use patterns and adherence to treatment among HIV-infected patients : evidence from a large sample of French outpatients (ANRS-EN12-VESPA 2003). *Drug Alcohol Depend*, 2006, *82* (Suppl. 1) : S71-S79.
8. VILLES V, SPIRE N, LEWDEN C et al. The effect of depressive symptoms at ART initiation on HIV clinical progression and mortality. *Antiretrov Ther*, 2007, *12* : 1067-1074.
9. LERT F, KAZATCHKINE MD. Antiretroviral HIV treatment and care for injecting drug users : an evidence-based overview. *Int J Drug Policy*, 2007, *18* : 255-261.
10. FONQUERNIE L, DRAY-SPIRA R, BAMOGO E et al. Caractéristiques des patients nouvellement pris en charge pour une infection VIH dans un CHU parisien en 2002-2003. *Méd Mal Infect*, 2006, *36* : 270-279.
11. DRAY-SPIRA R, LERT F and the VESPA Study Group. Living and working with HIV in France in 2003 : results from the ANRS-EN12-VESPA Study. *AIDS*, 2007, *21* (Suppl. 1) : S29-S36.
12. DRAY-SPIRA R, SPIRE B, HEARD I, LERT F and the VESPA Study Group. Heterogeneous response to HAART across a diverse population of people living with HIV : results from the ANRS-EN12-VESPA Study. *AIDS*, 2007, *21* (Suppl. 1) : S5-S12.
13. DRAY-SPIRA R, GUÉGUEN A, RAVAUD JF, LERT F and the VESPA Study Group. Socioeconomic differences in the impact of infection on workforce participation in France in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Public Health*, 2007, *97* : 552-558.
14. DRAY-SPIRA R, GUÉGUEN A, LERT F and the VESPA Study Group. Disease severity, self-reported experience of workplace discrimination and employment loss during the course of chronic HIV disease : differences according to gender and education. *Occup Environm Med*, 2008, *65* : 112-119.
15. DRAY-SPIRA R, PERSOZ A, BOUFASSA F et al. Employment loss following HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapies. *Eur J Public Health*, 2006, *16* : 89-95.
16. ADSP, juin 2007, *59* : 52 et 54. Rapport du Haut Conseil à l'assurance maladie (HCAM), 2007 et 2006.
17. PINTÉ E. Rapport au Premier Ministre. Assemblée nationale, janvier 2008.
18. STERDYNIAK H. Prestations et minima sociaux : la peau de chagrin... Observatoire français des conjonctures économiques (OFCE), 16 janvier 2008.
19. BARBOT J. Malades en mouvements. La médecine et la science à l'épreuve du Sida ; Paris., Baland, 2002.
20. MOULIN P. Enquête sur les pratiques des professionnels de santé en matière d'observance dans le domaine du VIH/Sida en France : recherches, action, évaluation. In : DCM Bungener, M Morin. L'observance aux traitements contre le VIH/Sida. Mesures, déterminants, évolutions. Paris, ANRS, 2001.
21. PRÉAU C, ALLAVENA C, MORIN M. Évaluation qualitative d'une formation pour personnes infectées par le VIH et sous traitement. *Éducation du Patient et Enjeux de Santé*, 2004, vol. 22, n° 3.
22. PRESTEL T. L'université des personnes en traitements. *La Santé de l'Homme*, n° 373, INPES, 2004.

ANNEXE 1. LOGEMENT ET HÉBERGEMENT

Dispositifs sanitaires

Financés sur des crédits de l'assurance maladie, gérés par les ARH en relation avec les préconisations du SROS 3.

Structure	Texte officiel	Type d'hébergement	Objectifs de la structure	Population accueillie	Personnels
SSR	Circulaire du 31 décembre 1997 L. 6111-2 du Code de la santé publique	Sanitaire Durée limitée à 90 jours Dérogation par médecin conseil	Préparation de la réinsertion, rééducation, réadaptation	En aval du court séjour	Soignants Kinésithérapeutes
USLD	Circulaires du 15 mai 2006 et 10 mai 2007 Loi du 19 décembre 2005 Réforme en cours au 30 juin 2008 Sanitaire et/ou médicosocial	Sanitaire de longue durée	Suivi rapproché Actes médicaux itératifs	Plus de 60 ans Pathologie organique chronique ou polyopathie, soit active au long court ou susceptible d'épisodes répétés de décompensation et pouvant entraîner ou aggraver une perte d'autonomie Suppression de la limite d'âge avec la réforme	Permanence médicale et infirmière Accès à un plateau technique

Dispositifs dits médicosociaux

Ils peuvent dépendre de l'assurance maladie (lits « halte soins santé », appartements de coordination thérapeutique, MAS), du conseil général (foyer de vie) ou des deux associés (FAM, EHPAD), dispositifs dits à double tarification.

Les dossiers des promoteurs doivent être soumis, pour avis, à la commission régionale de l'organisation sociale et médicosociale (CROSMS), section médicosociale. Les financements correspondant ne sont attribués qu'en fonction de l'enveloppe déléguée aux régions.

Structure	Texte officiel	Type d'hébergement	Objectifs de la structure	Population accueillie	Personnels
Lits « halte soins santé » (LHSS), aussi appelés lits infirmiers) Doivent en principe avoir un dispositif de préparation de la suite	Circulaire DGS/SD1A/2006/47 du 7 février 2006 Cahier des charges en annexe	Temporaire < 2 mois	Structure < 30 lits Soins médicaux et paramédicaux, suivi thérapeutique, accompagnement social, prestations d'animation et d'éducation sanitaire Non dédiée à une pathologie donnée	Personnes sans domicile dont la pathologie ou l'état général somatique et/ou psychique ne nécessite pas une prise en charge hospitalière ou médicosociale spécialisée (personnes handicapées, personnes âgées)	Équipe pluridisciplinaire dont obligatoirement au moins un médecin et une infirmière, personnes salariées ou intervenants extérieurs sanitaires et sociaux mis à disposition ou professionnels libéraux rémunérés par la structure

Structure	Texte officiel	Type d'hébergement	Objectifs de la structure	Population accueillie	Personnels
Appartements de coordination thérapeutique	Décret n° 2002-1227 du 3 octobre 2002 Circulaire DGS/DGAS/DSS/2002/551 du 30 octobre 2002	Temporaire	Coordination des soins, aide à l'observance thérapeutique, ouverture des droits sociaux, soutien psychologique, aide à l'insertion sociale	Missions élargies aux personnes en situation de fragilité psychologique et sociale, nécessitant des soins et un suivi médical	Équipe pluridisciplinaire, dont un médecin coordonnateur médical
Foyers d'accueil médicalisés (FAM) (orientation MDPH)	Circulaire n° 86-6 du 14 février 1986 Circulaires d'extension du programme Loi n° 2002-2 du 2 janvier 2002 Guide méthodologique de création de structures sociales ou médicosociales par un établissement de santé, mai 2000 (MNASM)	Définitif		Personnes nécessitant une surveillance médicale et des soins constants qui ont besoin de l'assistance, au moins partielle, d'une tierce personne pour la plupart des actes essentiels de la vie	
Maisons d'accueil spécialisées (MAS) (orientation MDPH)	Décret n° 78-1211 du 26 décembre 1978 Circulaire n° 62/AS du 28 décembre 1978 Instruction n° 403 du 28 décembre 1990 Loi n° 2002-2 du 2 janvier 2002 Guide méthodologique de création de structures sociales ou médicosociales par un établissement de santé, mai 2000 (MNASM)	Définitif	Hébergement, soins médicaux et paramédicaux, aide à la vie courante et soins d'entretien, activités sociales	Personne présentant des troubles psychiques déficitaires dont les troubles comportementaux sont stabilisés mais ayant : – soit une perte d'autonomie pour les gestes de la vie quotidienne – soit nécessitant une surveillance médicale et des soins constants	

Dispositifs relevant du « social »

On distingue les structures temporaires – centre d'hébergement d'urgence (CHU), nuits d'hôtel, centre d'hébergement et de réinsertion sociale (CHRS) (financement DGAS par la dotation globale de financement gérée par les DRASS) – et des réponses plus stables

– maisons relais, résidences accueil (subvention gérée par les DRASS et la direction de l'Équipement). Des cofinancements sont possibles via des crédits GRSP.

Les dossiers des promoteurs doivent être soumis, pour avis, à la commission régionale de l'organisation sociale et médicosociale (CROSMS), section sociale.

Structure	Texte officiel	Type d'hébergement	Objectifs de la structure	Population accueillie	Personnels
Centre d'hébergement d'urgence et nuitées d'hôtel	Charte de qualité, DAES, septembre 2005 pour l'hébergement en hôtel	Temporaire, de 18 heures à 8 heures du matin minimum Hébergement gratuit	<i>Voir dossier sur le site du ministère : « accueil, hébergement, insertion », référentiel national : mars 2005 Rapport Fleurieu, août 2006, « accueil et écoute ; orientation vers un dispositif d'accompagnement social »</i>	Sans-abri, adultes ayant perdu leurs repères	
CHRS (centre d'hébergement et de réinsertion sociale)	Code de l'action sociale et de la famille : articles L. 313-1 à 313-8 ; articles L. 345-1 à 345-7 ; décret 2003-1135 du 26 novembre 2003 ; loi 2002-2 du 2 janvier 2002	Orientation par un dispositif de veille sociale temporaire : < 6 mois	<i>Voir dossier sur le site du ministère : « accueil, hébergement, insertion : référentiel national », mars 2005 Rapport Fleurieu, août 2006, « aider les personnes à l'accession et au recouvrement de leur autonomie personnelle et sociale »</i>	Personnes et familles qui connaissent de graves difficultés, notamment économiques, familiales, de logement, de santé ou d'insertion	La qualification des travailleurs et des équipes pluridisciplinaires est mentionnée dans la convention avec l'État
Maisons relais, résidences accueil	Circulaire DGAS/SDA/2002:595 du 10 décembre 2002 Circulaire 2006-13 UHC/UH2 du 1 ^{er} mars 2006 Note d'information et cahier des charges DGAS/PIA/PHAN 2006/523 du 16 novembre 2006 Cahier des charges en annexe	Structure de taille réduite avec plusieurs modules regroupant des appartements autour d'un espace commun Articulation autour de trois volets : logement assorti de la présence d'un hôte ; accompagnement à la vie sociale (SAVS, SAMSAH) ; services de santé dont les services de psychiatrie		<i>Voir cahier des charges : personnes fragilisées ou handicapées par des troubles psychiques dont l'état leur permet de bénéficier des règles de la vie semi-collective</i>	
Dispositif d'urgence sociale géré par une structure VIH	Pas de cadre de référence	Nuitées d'hôtel		Personnes en situation de précarité sociale	Pas de personnel spécifique
Appartements relais VIH/VHC	Circulaire DGS/DGAS du 17 juin 1993	Temporaire	Aide à l'insertion	Situation de précarité ne nécessitant pas de coordination thérapeutique	Travailleurs sociaux Articulation avec réseau sanitaire et social

Structures expérimentales

Structure	Texte officiel	Type d'hébergement	Objectifs de la structure	Population accueillie	Personnels
Accueil familial, social/familles relais VIH	Note d'information DGAS/2C/2005/283 du 15 juin 2005 relatif à l'accueil par des particuliers, à leur domicile et à titre onéreux, de personnes âgées ou handicapées ; reprend tous les textes de référence	Accueil, par des particuliers, à leur domicile, à titre onéreux, de personnes âgées ou de personnes handicapées adultes Agrément donné par le conseil général	Sont exclues les personnes relevant d'une prise en charge par des établissements ou services recevant des personnes handicapées adultes n'ayant pu acquérir un minimum d'autonomie et dont l'état nécessite une surveillance médicale et des soins constants	Personnes ne désirant plus ou ne pouvant plus demeurer à leur domicile du fait de leur perte d'autonomie ou de leur handicap	Pas de personnel spécifique

Dispositifs de soutien ou d'intervention

Parallèlement, divers dispositifs relevant du médicosocial peuvent être mobilisés en milieu ouvert pour les personnes handicapées adultes : SAMSAH (financement par l'assurance maladie et le conseil général), services d'accompagnement à la vie sociale (SAVS, financement par le conseil général). La création de ces structures doit être approuvée par le CROSMS.

Structure	Texte officiel	Objectifs de la structure	Population accueillie	Personnels
SAVS (service d'accompagnement à la vie sociale) (orientation : MDPH)	Loi 2002-2 du 2 janvier 2002 Décret n° 2005-223 du 11 mars 2005	Assistance ou accompagnement pour tout ou partie des actes essentiels de la vie, accompagnement social en milieu ouvert et apprentissage à l'autonomie	Adultes handicapés, dont les travailleurs handicapés	Équipe pluridisciplinaire : assistante sociale, auxiliaire de vie, AMP, psychologues, conseillers en économie sociale et familiale, éducateurs spécialisés, moniteurs éducateurs, chargés d'insertion
SAMSAH (service d'accompagnement médicosocial pour adultes handicapés) (orientation : MDPH)	Loi 2002-2 du 2 janvier 2002 Décret n° 2005-223 du 11 mars 2005	Prestations d'un SAVS et soins réguliers et coordonnés, accompagnement médical et paramédical en milieu ouvert	Adultes handicapés	Équipe pluridisciplinaire du SAVS et auxiliaires médicaux, aides-soignants et, dans tous les cas, un médecin
MAD VIH	Circulaire DGS 96/10 du 8 janvier 1996	Prestations d'aides-ménagères Coordination départementale pour évaluer les besoins	Personnes nécessitant une aide à la vie quotidienne	Aides-ménagères volontaires formées Coordinateur

ANNEXE 2. EMPLOI, RESSOURCES ET PRESTATIONS SOCIALES

Appellation	Montant	Instructeur	Payeur
Prestation de compensation du handicap (PCH)	628,10 euros	MDPH (CDA)	CAF
RMI	447,91 euros	CCAS et préfet de région ou services sociaux conventionnés	CAF
Allocations de solidarité : AI, ASA	282/305 euros	ASSEDIC	ASSEDIC
Indemnités journalières maladie ⁽¹⁾	Variable, de 8,48 euros par jour minimum à 46,21 euros par jour maximum	CPAM/MSA	CPAM/MSA
Pension d'invalidité	Variable (3 catégories), de 258,10 à 2 397,33 euros	CPAM/MSA	CPAM/MSA
Allocation spécifique de solidarité (ASS)	14,64 euros par jour	ASSEDIC	ASSEDIC
Allocation unique dégressive (AUD) Allocation d'aide au retour à l'emploi (ARE)	AUD : 18,64 euros par jour (cas général) ARE : 26,01 euros par jour	ASSEDIC	ASSEDIC
Allocation supplémentaire d'invalidité (ASI)	628,10 euros	Jusqu'à 65 ans : MSA/CPAM Après 65 ans : CNAV Le montant le plus favorable est retenu (CPAM/CNAV) On peut avoir les deux différentielles	Jusqu'à 65 ans : MSA/CPAM Après 65 ans : CNAV Le montant le plus favorable est retenu (CPAM/CNAV) On peut avoir les deux différentielles
Allocation de solidarité des personnes âgées (ASPA)	628,10 euros	CNAV ou service social de la mairie si aucun droit ouvert à la liquidation de la retraite (CNAV) ou à la réversion de retraites (personnes veuves)	Caisse de dépôt et consignation

(1) Depuis le 1^{er} juillet 2000, artisans et commerçants bénéficient des indemnités journalières en cas de maladie et d'accident de travail. Toutefois, les prestations prévoyance sont généralement soumises à la production d'un certificat médical.

Organisation des soins et infection par le VIH

Le dispositif de soins doit tenter de répondre aux nouveaux enjeux de l'épidémie de l'infection par le VIH/Sida en France. Ces enjeux se modifient au cours du temps de la même manière que l'environnement réglementaire évolue. Il a semblé important en 2008 de faire le point sur la mise en place des comités de coordination de la lutte contre l'infection par le VIH (COREVIH) qui se sont substitués aux centres d'information et de soins de l'immunodéficience humaine (CISIH), mais aussi de souligner les difficultés auxquelles sont confrontés les cliniciens : en hospitalisation de plus de 48 heures, en hospitalisation de jour, dans les structures de soins de suite. Enfin, il a paru incontournable de traiter du rôle et place de la médecine de ville en matière de VIH.

De nombreux textes, circulaires, arrêtés, sont parus depuis deux ans ; ils sont présentés dans l'encadré 1.

COREVIH

Contexte de la réforme

Afin d'adapter l'organisation des soins des patients infectés par le VIH aux caractéristiques actuelles de l'épidémie, le décret n° 2005-1421 du 15 novembre 2005 a instauré les comités de coordination de la lutte contre l'infection par le VIH (COREVIH) qui se sont substitués aux centres d'information et de soins de l'immunodéficience humaine (CISIH) mis en place par lettre de la direction des hôpitaux (DH) en juin 1988. Ce décret a été complété par un dispositif réglementaire précisant les modalités de mise en place et de fonctionnement de ces comités (*voir Annexe 2*).

Ces comités ont comme objectifs de favoriser la continuité des soins en améliorant le lien entre le secteur hospitalier et extrahospitalier ainsi que l'implication des associations de malades et d'usagers du système de santé. Les COREVIH ont donc un rôle à jouer dans la réponse aux enjeux de la lutte contre l'épidémie du VIH :

- mettre en adéquation l'organisation de la prise en charge et les caractéristiques des patients en fonction des besoins identifiés ;
- améliorer le lien entre la prévention, le dépistage, le soin, la prise en charge hospitalière et extrahospitalière ;
- améliorer la prise en charge globale et la qualité de vie des patients aux différents stades de la pathologie, dans une approche pluridisciplinaire et interprofessionnelle ;
- garantir une équité de prise en charge à la fois pour la qualité des pratiques professionnelles et pour l'accès aux soins ;
- positionner, au niveau régional, le COREVIH comme un acteur important de l'élaboration et de la mise en œuvre de la politique de lutte contre l'épidémie du VIH en développant les interactions avec les agences régionales d'hospitalisation, les directions départementales et régionales des affaires sanitaires et sociales (DDASS et DRASS).

Ces comités ont pour missions de :

- favoriser la coordination des professionnels du soin, de l'expertise clinique et thérapeutique, du dépistage, de la prévention et de l'éducation pour la santé, de la recherche clinique et épidémiologique, de l'action sociale et médicosociale, ainsi que des associations des malades et des usagers du système de santé ;
- participer à l'amélioration continue de la qualité et de la sécurité de la prise en charge des patients, à l'évaluation de la prise en charge et à l'harmonisation des pratiques ;
- procéder à l'analyse des données médico-épidémiologiques relatives aux patients infectés par le VIH (cohorte DMI2).

Afin de rassembler les acteurs de la lutte contre le Sida nécessaires à l'accomplissement de ses missions, les COREVIH sont composés d'au plus 30 membres titulaire et de 60 suppléant issus de quatre collèges : des représentants des établissements de santé, sociaux ou médicosociaux ; des représentants des professionnels de santé et de l'action sociale ; des représentants des malades et des usagers du système de santé et des personnes qualifiées.

Encadré 1. Nouveautés en matière de textes réglementaires dans le domaine de l'infection par le VIH

Depuis 2006, un certain nombre de textes réglementaires ont été diffusés. Ceux-ci ont été rédigés dans le cadre de la mise en œuvre des recommandations du groupe d'experts destinées aux pouvoirs publics, mais également pour conforter la légitimité des actions réalisées sur le terrain depuis plusieurs années par des acteurs de santé. Pour plus de lisibilité les textes sont groupés par thématique

Thématique migrants/étrangers

- *Circulaire du 8 juin 2006 relative à la prise en charge des migrants/étrangers en situation de vulnérabilité infectés par le VIH dans les établissements de santé.* Cette circulaire a pour objectif de présenter une synthèse des principaux dispositifs facilitant l'accès à la prévention, au dépistage et aux soins pour les publics migrants/étrangers infectés par le VIH en situation de vulnérabilité. Quelques informations pratiques sont délivrées en direction des services de maladies infectieuses et vers tout service hospitalier accueillant une population migrante/étrangère.
- *Circulaire du 23 octobre 2007 relative à la politique nationale de prévention des infections par le VIH et des IST en direction des patients migrants/étrangers.* Cette circulaire précise les orientations prioritaires du programme national de lutte contre le VIH/Sida en direction des migrants/étrangers vivant en France. De plus, elle présente la réactualisation des données épidémiologiques propres à cette population et confirme les difficultés d'accès et la carence en offre de soins dans les pays en voie de développement.

Thématique COREVIH

- *Circulaire du 17 janvier 2007 relative aux modalités de mise en place des comités de coordination de la lutte contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (COREVIH).* La circulaire définit les modalités de mise en place des COREVIH et précise la procédure à suivre pour la nomination des membres des comités.
- *Circulaire du 27 août 2007 relatif au rapport d'activité type des COREVIH.* Ce document indicatif permet d'aider les COREVIH à établir leur rapport d'activité annuel.

Thématique éducation thérapeutique et prévention

- *Arrêté du 3 mars 2007 relatif aux missions d'intérêt général.* Cet arrêté qui paraît annuellement fixe la liste des activités relevant d'une mission d'intérêt général et pouvant à ce titre être financées au titre de cette mission. Dans l'article 3 relatif à l'éducation thérapeutique,

l'infection par le VIH est inscrite en clair. Cette précision qui peut paraître anodine permet aux équipes qui le souhaitent ainsi qu'à la direction financière des établissements de santé de négocier plus facilement avec les ARH leur demande de financement.

- *Circulaire du 14 juin 2007 relative aux orientations et aux axes de formations prioritaires pour 2008.* Cette circulaire fixe les thèmes prioritaires de formation des personnels hospitaliers. L'éducation thérapeutique et la prévention dans le champ de la sexualité y sont inscrites.
- *Circulaire du 15 juin 2007 relative aux missions d'éducation thérapeutique et à la prévention dans le domaine de la sexualité chez les personnes vivant avec le VIH.* Ce document didactique permet de définir les missions et d'orienter le contenu des activités d'éducation thérapeutique dans l'infection par le VIH.

Thématique prise en charge

- *Arrêté du 1^{er} août 2007 fixant les modalités de suivi sérologique des personnes victimes d'accident de travail entraînant un risque de contamination par le VIH.* Ce document permet d'harmoniser la durée du suivi biologique chez les personnes accidentées du travail et chez les personnes non accidentées du travail.
- *Circulaire du 19 novembre 2007 relative à la tarification GHS du bilan de synthèse annuel dans la prise en charge des personnes infectées par le VIH.*
- *Circulaire interministérielle du 13 mars 2008 relative aux recommandations de prise en charge des personnes exposées à un risque de transmission du virus de l'immunodéficience humaine.* Cette circulaire précise la conduite à tenir dans les expositions d'accidents exposant au risque infectieux. Elle vient en remplacement de la circulaire de 2003.

Bilan de la mise en place

La direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins a constitué un comité de suivi national des COREVIH composé de représentants des établissements de santé, des réseaux, des professionnels de santé, des associations représentant les malades et les usagers et de l'administration sanitaire et sociale (<http://www.sante.gouv.fr/html/dossiers/COREVIH/>).

Ce comité a pour missions de suivre la mise en place des COREVIH sur le terrain et de répondre aux questions pratiques au fur et à mesure de leur mise en place, notamment en facilitant la mise à disposition d'outils communs et en favorisant les échanges et la mutualisation entre les COREVIH.

Au 20 juin 2008, tous les arrêtés préfectoraux relatifs à la mise en place des comités ont été pris en dehors de la région Basse-Normandie

Le nombre moyen de membres titulaires et suppléants est de 79, avec des extrêmes témoignant des situations variables en termes de nombre d'acteurs impliqués.

Les COREVIH ont été installés lors d'une première réunion pilotée par les services de l'État visant notamment à procéder à l'élection des membres du bureau dont le président et le vice-président. Les présidents sont le plus souvent issus du collège 1 (représentants des établissements de santé, sociaux ou médicosociaux ; 25 cas sur 26), les vice-présidents du collège 3 (représentants des malades et des usagers du système de santé : 17 cas sur 26).

Les COREVIH ont commencé à travailler sur le règlement intérieur, leur programme de travail annuel et le budget de fonctionnement du comité en lien avec les instances concernées du CHU et des ARH. Certains COREVIH ont privilégié des axes de réflexion spécifiques en fonction des enjeux de la lutte contre le Sida sur leur territoire en créant des

commission de travail sur le dépistage en médecin de ville, d'autres sur la prise en charge en milieu carcéral, l'harmonisation de la prise en charge des accidents d'exposition au risque viral (AES), etc.

Enjeux des COREVIH

Du CISIH au COREVIH : une évolution du fonctionnement interne

Il s'agit en effet d'élargir les champs d'action en termes de compétences et en termes de territoire, de tisser et renforcer les liens avec de nouveaux acteurs, de mutualiser les compétences et les expériences à l'échelon territorial. Pour répondre à cet enjeu, les COREVIH doivent envisager le recensement et la mobilisation de l'ensemble des acteurs impliqués dans la prise en charge des personnes infectées par le VIH au sein du territoire du COREVIH. La collaboration avec des acteurs extérieurs au COREVIH pourra être formalisée par écrit.

Toutefois, et en accord avec les termes de la circulaire de décembre 2005, le COREVIH n'est pas un opérateur direct. Les missions coordonnées par les COREVIH sont réalisées par les acteurs qui en ont la charge, le COREVIH étant chargé d'en améliorer la complémentarité, la cohérence et la diffusion.

Des financements réévalués

Le nombre de techniciens d'études cliniques (TEC) existant par CISIH a été déterminé par une enquête réalisée par le bureau E2 de la DHOS, en septembre 2006.

Les modalités de financement des vingt-huit COREVIH figurent dans le guide méthodologique de la DHOS d'aide à la contractualisation des MIGAC. La modélisation prévoit pour chaque COREVIH un modèle de base assorti de charges en personnels : 0,3 équivalent temps plein (ETP) administratif ou médical de coordination (valorisation d'un ETP médecin : 100 000 €, donc 30 000 €), 1 ETP de secrétariat (valorisation standard : 30 450 €), 2 ETP de techniciens d'études cliniques (valorisation d'un TEC : 50 000 €, soit 100 000 €) et 1 ETP adjoint des cadres hospitaliers (valorisation : 40 000 €).

À ces charges de personnel est ajouté un montant permettant de couvrir les charges de « structure » à hauteur de 30 p. 100 du total des charges de personnel. Ces informations permettent donc de disposer d'un coût minimal devant être couvert par la dotation MIGAC, pour chaque COREVIH.

Les dotations financières sont également pondérées en fonction de :

- la superficie du territoire couvert par chaque COREVIH
- l'importance des files actives suivies par chaque COREVIH. Au-delà de 750 patients suivis, le financement correspondant à l'emploi d'un TEC est ajouté par tranche de 500 patients supplémentaires suivis.

Il est précisé que la modélisation prévue dans le guide en termes d'ETP en catégorie de personnels peut être adaptée en fonction de la situation locale pour recruter d'autres catégories de personnels.

Enfin, il faut rappeler que la gestion des crédits est confiée à l'établissement de santé siège du COREVIH, ces crédits devant permettre de réaliser les trois missions transversales dans l'ensemble du territoire couvert par le COREVIH.

En 2008, des moyens ont été alloués aux COREVIH au titre des mesures nouvelles en priorité pour ceux qui apparaissaient sous dotés d'après les éléments du guide MIGAC (PLFSS 2008). Le comité de suivi a la charge d'analyser les besoins financiers des COREVIH et d'en faire part à la DHOS.

Un circuit d'attribution de financement complexe

Le circuit d'attribution du financement est complexe : l'enveloppe est prérépartie par la DHOS vers les ARH qui la notifient aux établissements de santé. Cependant, le directeur

de l'ARH a la latitude d'affecter ce type d'enveloppes fléchées, en fonction d'autres priorités qu'il peut déterminer. Par ailleurs, dans l'établissement de santé, le directeur peut également, dans le cadre de l'enveloppe MIGAC qui regroupe l'ensemble des montants des MIG, faire des choix. Il convient donc que les services déconcentrés et les bureaux des COREVIH soient vigilants pour tracer les crédits à ces différents niveaux et apportent les arguments d'aide à la décision pour que les crédits répondent à leur vocation.

Le COREVIH peut-il recevoir d'autres financements ?

Le COREVIH étant un simple organisme consultatif, il ne dispose pas de la personnalité morale et ne peut donc recevoir directement de dons ou legs. En revanche, rien n'empêche que des dons ou legs soient versés à l'établissement de rattachement d'un COREVIH afin qu'ils soient utilisés pour financer des projets de ce comité. Pour éviter toute polémique au sein d'un COREVIH au sujet de ce type de finement additionnel, ceux-ci devraient être approuvés par le COREVIH (bureau, assemblée plénière en fonction de ce que précise le règlement intérieur) et faire l'objet d'une convention entre le financeur privé et l'établissement siège du COREVIH, établissant clairement l'usage des fonds et être transparents vis-à-vis du COREVIH.

Un rapport d'activité à mettre en place

Le fonctionnement des COREVIH est évalué via un rapport annuel d'activité prévu à l'article D. 3121-35 du Code de la santé publique et selon les instructions données dans le cadre de la circulaire du 27 août 2007 relative au rapport annuel d'activité des COREVIH. Ce rapport d'activité annuel est élaboré par le bureau du COREVIH, après une analyse de la situation à partir des données transmises par les partenaires. Ce rapport est présenté et soumis à l'approbation des membres du COREVIH lors de la réunion annuelle associant les principaux partenaires, notamment les représentants institutionnels (services déconcentrés de l'État, agence(s) régionale(s) d'hospitalisation...).

Ce rapport est ensuite transmis par le directeur de l'établissement de santé siège d'implantation du COREVIH, au(x) directeur(s) de l'ARH, aux préfets de région et de département, au directeur du Groupement régional de santé publique (GRSP), au président de la Conférence régionale de santé (CRS), à la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins et, pour information, à la Direction générale de la santé avant le 30 avril de l'année suivante. Il est mis à la disposition de l'ensemble des acteurs concernés par la lutte contre le VIH dans le territoire de référence du COREVIH.

Ce rapport a pour objectifs de permettre aux membres du COREVIH de mieux identifier leur activité, de constituer un outil de dialogue et de concertation entre les différents membres du COREVIH et leurs partenaires, de s'assurer que le fonctionnement et l'activité du COREVIH correspondent aux orientations générales et spécifiques fixées et de contribuer à la réflexion sur l'évolution lorsque l'activité n'est plus en cohérence avec les besoins locaux.

Nouvelle gouvernance hospitalière, intégration des COREVIH à un pôle ?

Les COREVIH sont des instances consultatives composées de « membres » et non d'agents affectés au COREVIH même si les personnels hospitaliers ou d'autres établissements participent à leur fonctionnement. Ce dernier génère des coûts (secrétariat, consommables et frais de déplacements) analogues à ceux que connaît toute instance collégiale. En conséquence, les COREVIH n'ont, pas plus que la CME (commission médicale d'établissement), ses sous-commissions, le CTE (comité technique d'établissement) ou la commission des soins infirmiers, vocation à être rattachés à un pôle d'activité.

Recueil de données épidémiologiques

L'analyse des données épidémiologiques et cliniques des patients suivis sur leur territoire du COREVIH est essentielle pour permettre l'élaboration des programmes annuels de

réponse aux enjeux locaux de la lutte contre le Sida et permettre l'évolution du budget du COREVIH, en chiffrant plus précisément la file active des patients.

Beaucoup d'établissements non bénéficiaires du logiciel DMI2 (propriété du ministère en charge de la Santé) qui permet de renseigner la base de données hospitalière française de l'infection par le VIH (FHDH-ANRS CO4) devraient prochainement avoir la possibilité d'effectuer un recueil informatisé des données épidémiologique et cliniques de leurs patients.

Si le recueil de données dans la FHDH-ANRS CO4 n'a pas vocation à être exhaustif mais vise plutôt à la représentativité, la mise à disposition par le ministère de la Santé d'un nouveau logiciel libre de droit (courant 2009), le DOMEVIH, devrait faciliter la participation au recueil de données de tous les types de structures hospitalières rattachées au COREVIH, y compris dans les UCSA.

Afin de contribuer au recueil de données, le recrutement de TEC supplémentaires devient possible grâce aux nouvelles modalités de financement des COREVIH.

L'amélioration de la couverture du recueil de la FHDH-ANRS CO4 permettra de définir, au plan national mais également au niveau du COREVIH, les caractéristiques de la population prise en charge en France et, au plan territorial, d'aider aux choix des actions et des priorités.

Associations de lutte contre le Sida dans les COREVIH

L'action associative occupe une place centrale au sein de la lutte contre le Sida. Les associations peuvent être issues de la lutte contre le Sida⁽¹⁾ ou intégrer des actions dédiées à ce champ dans un objet plus large : les droits des femmes⁽²⁾ et des minorités (lesbiennes, gays, bi- et transgenres [LGBT], personnes détenues, etc.), l'action sociale traditionnelle (CHRS, CSST) ou la promotion de la santé de populations en situation de précarité⁽³⁾. Enfin, certaines associations, qu'elles soient exclusivement dédiées à la lutte contre le Sida ou non, se sont constituées autour de communautés de personnes issues d'une même origine géographique ou culturelle (associations de migrants) ou de personnes liées par des pratiques (associations de santé communautaire de travailleurs du sexe⁽⁴⁾), ou encore des nécessités et problématiques communes (autosupport d'usagers de drogues⁽⁵⁾, auto-support d'usagers de traitements⁽⁶⁾).

Où et comment sont représentées les associations dans les COREVIH ?

Les associations ont été fondées par des professionnels de santé et/ou de l'action sociale, sont issues de la mobilisation des personnes infectées ou affectées par le VIH (association de malades) ou encore de l'alliance de professionnels de santé et de la prise en charge sociale avec des personnes concernées par leurs actions (association de santé communautaire⁽⁷⁾). Ce qui distingue les deux derniers types d'associations de celles exclusivement fondées par des professionnels n'est pas d'abord le type d'actions qu'elles mènent, mais la place et le rôle que les personnes atteintes par le VIH y occupent dans

(1) AIDES, Act-Up Paris, Act-Up Toulouse, Actions Traitements, Arcat.

(2) Le Mouvement français pour le planning familial.

(3) Le COMEDE.

(4) Cabiria (Lyon), Grisélidis (Toulouse), Autres Regards (Marseille), etc.

(5) Par exemple, le réseau des ASUD (Paris, Loiret, Nîmes, Marseille).

(6) Par exemple, Actions Traitements, Actif Santé.

(7) Sur la méthodologie et l'évaluation des actions de santé communautaire, voir le rapport de recherche action « Femmes migrantes prostitution et prévention du VIH », Françoise Guillemaut, septembre 2005 (<http://www.Sida-info-service.org/evenements/colloquémigrants/cabiria.pdf>) et « AIDES une réponse communautaire à l'épidémie du Sida », O. Maguet et Ch. Calderon (<http://www.aides.org/rapport/livre-aides.pdf>).

leur conception et leur mise en œuvre. La loi du 4 mars 2002, dite « droit des malades »⁽¹⁾, consacre l'entrée des malades et des usagers comme acteur dans le champ de la santé (la démocratie sanitaire). La loi reconnaît la spécificité des associations issues de la mobilisation des malades et des communautés par la création d'un dispositif d'agrément⁽²⁾ pour les associations désirant représenter leurs intérêts dans le système de santé⁽³⁾.

Les malades et les usagers du système de soin sont représentés dans les COREVIH au sein du collège 3 qui leur est dédié. Ils représentent au moins 20 p. 100 des membres quel que soit le nombre d'association présentes sur les territoires des comités. Si la circulaire COREVIH prévoyait qu'ils disposent au minimum d'une place au sein des bureaux, dans la plus part des comités ils sont au moins deux.

Les associations dites de soutien et d'insertion, dont l'hébergement, sont également présentes dans les COREVIH au sein du collège des « représentant des établissements de santé, sociaux et médicosociaux. En outre, des personnes exerçant dans ces structures représentent les « professionnels de santé et de l'action sociale » dans le collège 2.

De quelles compétences acquises disposent les représentants de malades pour assumer leur place dans COREVIH ?

Les associations de malades ont développé des actions (soutien à l'observance et à la qualité de vie, accompagnement social à l'accès aux soins et aux droits, promotion de la santé sexuelle) et des outils (documents et réunions publiques d'information), destinés à améliorer la prise en charge globale des personnes séropositives et l'accès à la prévention et au dépistage des personnes concernées par le VIH. Leurs actions sont conçues et mises en œuvre avec et pour les personnes concernées pour répondre à leurs demandes et leurs besoins. Ces actions prennent la forme d'accompagnement individuel ou sont réalisées dans un cadre collectif. Elles peuvent relever de l'aide aux personnes ou de la prise en charge communautaire issue de mobilisation collective qui vise au renforcement des capacités des personnes à devenir des acteurs de leur santé, notamment par l'échange de savoir entre pairs.

Ces actions permettent également de constituer des observatoires des besoins et des problèmes qu'elles rencontrent. Les associations de malades ont construit des actions de plaidoyer, contre les discriminations, en faveur des droits et des intérêts des malades, du maintien et/ou de l'amélioration de certains services hospitaliers et des conditions de travail du personnel. Elles participent aux travaux de recherche, de recommandations d'experts, d'organisation de la prise en charge et à l'élaboration des politiques de santé publique.

Les différences dans les cultures de travail des professionnels de santé, de l'action sociale, et des représentants des malades et des usagers le plus souvent bénévoles nécessitent d'élaborer un mode de fonctionnement commun dans le respect des compétences et des missions de chacun.

ACTIVITÉ HOSPITALIÈRE

Difficultés liées à la mise en place de la T2A

Depuis le 1^{er} janvier 2004, un nouveau système de financement des établissements de santé est mis en place, visant à harmoniser les modes de financements hospitaliers. Il cou-

(1) Loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

(2) Circulaire n° DGS/SD1B/2006/124 du 10 mars 2006 et décret n° 2005-300 du 31 mars 2005.

(3) Conférence nationale ou conférences régionales de santé, conseils d'administration de la Caisse primaire d'assurance maladie.

vre l'ensemble des établissements publics et privés. Ce système dit de tarification à l'activité (T2A) (voir Annexe 1) s'appuie sur le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Cette approche associée à la réforme de la gouvernance hospitalière qui a débuté en janvier 2007, génère des inquiétudes parmi les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des personnes infectées par le VIH. La mise en place progressive de la T2A a aggravé les déficits des hôpitaux publics avec, pour conséquences, la diminution du personnel dans certains services, qui nuit à la qualité des services fournis et entraîne des réductions d'horaires d'ouverture, quand ce n'est une fermeture temporaire (période estivale). Les principales interrogations sont les suivantes.

La rémunération de l'établissement de soins pour la prise en charge de patients infectés par le VIH compense-t-elle les dépenses engagées ?

La rémunération des établissements se fait au séjour en prenant en compte des groupes homogènes de malades. Le calcul des tarifs se fait sur un panel d'établissements français. Or l'épidémiologie de l'infection par le VIH souligne une distribution géographique très spécifique et des profils de patients très variés, ce qui amène à penser que les tarifs établis pour cette infection ne sont pas forcément représentatifs de l'ensemble des séjours. De plus, dans la pathologie VIH, de nombreux facteurs influent sur la durée de séjour. Certains patients restent hospitalisés pour de longues durées, faute de structures d'aval ou en raison d'importantes difficultés sociales. Or les tarifs baissent lorsque la durée de séjour dépasse une borne supérieure prédéfinie, ce qui peut mettre en difficulté l'établissement.

Ces éléments amènent les experts à demander, d'une part, une étude spécifique de coût pour les patients infectés par le VIH afin de s'assurer de la pertinence des calculs de l'étude nationale et, d'autre part, une analyse de la fréquence et des causes des séjours extrêmes supérieurs à un mois.

Par ailleurs, les consultations externes nécessitent souvent plus de temps médical et paramédical qu'une consultation « standard » (annonce, prise en charge des complications, changement de traitements, éducation thérapeutique, prévention). Leur prix de revient semble nettement supérieur au tarif appliqué. Certaines consultations complexes ou pluridisciplinaires mériteraient d'être tarifées à leur juste valeur, qui pourrait se situer entre la consultation spécialisée (CS) et le tarif d'HDJ.

Lorsqu'un patient a un médecin traitant, et en fonction de critères spécifiques, le patient peut être considéré dans un « parcours de soins coordonnés » : une tarification particulière des actes de consultations peut alors être appliquée au titre d'une majoration de coordination ou d'un avis ponctuel⁽¹⁾ de spécialiste (ancien interne de CHU ou PU-PH) (voir Annexe 3).

Hospitalisation de jour face à la circulaire dite frontière

La circulaire DHOS/F1/MTAA/2006/376 du 31 août 2006 précise les conditions de facturation d'un groupe homogène de séjour (GHS), pour les prises en charge hospitalières en zone de surveillance de très courte durée ainsi que pour les prises en charge de moins d'une journée. Cette circulaire est communément appelée circulaire « frontière ».

Un GHS ne peut être facturé que si la prise en charge comporte plusieurs examens (à l'exclusion des examens uniquement biologiques) réalisés par des professionnels de santé médicaux et paramédicaux différents, sur des plateaux techniques hospitaliers et qu'une synthèse diagnostique ou thérapeutique au moins provisoire est réalisée par un médecin.

(1) Le spécialiste ne doit pas revoir le patient dans les six mois qui suivent.

Si l'une de ces conditions n'est pas respectée, chaque acte diagnostique ou thérapeutique doit être facturé selon la nomenclature d'actes en vigueur, et dans le respect des règles de facturation de cette activité (honoraires médicaux en médecine de ville, actes externes dans les établissements antérieurement sous dotation globale).

La publication de la circulaire « frontière » a été le point de départ d'une réflexion menée dans de nombreux centres ayant une structure d'hôpital de jour pour la prise en charge de l'infection par le VIH (HDJ VIH), des structures de référence reconnues en termes d'offre de soins. Un travail a été réalisé par la Société française de lutte contre le Sida (SFLS) avec plusieurs équipes hospitalières. La SFLS décrit des situations pouvant générer des GHS adéquats entrant dans les critères de la circulaire « frontière », qu'il convient de situer en fonction de situations qui alourdissent la prise en charge :

- notamment, sa précarité sociale ou psychologique ;
- certaines circonstances particulières : grossesse, troubles neurologiques...

Un certain nombre d'hospitalisations de jour ne correspondent plus à la définition des hôpitaux de jour au regard de la circulaire « frontière ». La diminution de recettes qui en résulte est une menace sur les postes et l'activité hospitalière au détriment de la prise en charge des patients.

Les hôpitaux de jour sont des structures précieuses qui proposent, selon le principe de l'unité de lieu et de temps, des soins globaux : bilan, l'éducation thérapeutique, prise en charge psychosociale, nutritionnelle, etc. Définir une tarification prenant en compte la spécificité des prises en charge réalisées dans les structures HDJ VIH pour les séjours ne relevant pas de la circulaire « frontière » serait une avancée pour les patients infectés par le VIH.

Encadré 2. Valorisation de l'activité d'éducation du patient réalisée au cours d'une hospitalisation de jour ou d'une hospitalisation classique

Il est possible de valoriser une activité d'éducation thérapeutique. Plusieurs catégories de codes PMSI sont disponibles, comme le montre l'encadré.

Sous-chapitre Z700 : conseil relatif aux attitudes en matière de sexualité

Z701 Conseil relatif au comportement et à l'orientation du sujet en matière de sexualité

Z702 Conseil relatif au comportement et à l'orientation d'un tiers en matière de sexualité

Z703 Conseil relatif à des préoccupations associées en matière de sexualité

Z708 Autres formes de conseils en matière de sexualité

Z709 Conseil en matière de sexualité, sans précision

Sous-chapitre Z71 : conseils et avis médicaux (sauf en matière de sexualité)

Z714 Conseil et surveillance pour alcoolisme

Z715 Conseil et surveillance pour toxicomanie et pharmaco-dépendance

Z716 Conseil pour tabagisme

Z717 Conseil à propos du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Z718 Autres conseils précisés

Z719 Conseil, sans précision

Sous-chapitre Z713 : surveillance et conseils diététiques

Synthèse annuelle en hôpital de jour

La tarification d'un GHS hôpital de jour est possible une fois par an lorsque le clinicien souhaite faire une synthèse clinique et biologique pour un patient (circulaire du 19 novembre 2007 relative à la tarification GHS du bilan de synthèse annuel dans la prise en

charge des personnes infectées par le VIH). L'élaboration de cette circulaire en collaboration avec le groupe d'experts répond à l'une des recommandations formulées par ce groupe en 2006.

Cette modalité de prise en charge permet de regrouper plusieurs actes biologiques et cliniques en une hospitalisation de moins de 12 heures et de facturer un GHS dit « hôpital de jour ». L'originalité de cette disposition est qu'elle permet de valoriser des activités fondamentales dans la prise en charge, mais non directement facturables à l'assurance maladie, comme les actes non médicaux (consultations sociales, psychologiques, diététiques, etc.). Elle permet également aux patients de regrouper leurs examens en une seule journée (voir aussi Chapitre 6).

Le bilan de synthèse annuel peut faire l'objet d'une prise en charge au titre de l'hôpital de jour et donner lieu à facturation d'un GHS, s'il répond aux conditions suivantes :

- au moins trois examens biologiques dont un examen immunovirologique parmi les bilans suivants : tolérance au traitement, métabolique, infectieux. L'électrocardiogramme est assimilé à un examen biologique ;
- au moins trois examens à réaliser parmi les actes suivants : consultations spécialisées et consultations paramédicales et examens d'imagerie ;
- une synthèse médicale (obligatoire) ; il impératif de garder une traçabilité dans le dossier médical.

Encadré 3. Exemples de combinaisons possibles

- *Exemple 1* : un bilan immunovirologique (obligatoire) + un bilan sanguin métabolique + un bilan de tolérance au traitement (NFS, bilan hépatite, créatinine) + une consultation sociale + une échographie hépatique + une synthèse médicale.
- *Exemple 2* : un bilan immunovirologique (obligatoire) + un bilan de tolérance au traitement (NFS, bilan hépatite, créatinine) + une consultation diététique + une échographie hépatique + une synthèse médicale.
- *Exemple 3* : un bilan immunovirologique (obligatoire) + un bilan de tolérance au traitement (NFS, bilan hépatite, créatinine) + un bilan sanguin métabolique + une consultation diététique + une consultation sociale + une consultation de sevrage tabagique + une synthèse médicale.

En termes de codage, celui-ci est réalisé à l'aide du guide de production des RSS, disponible sur le site de l'ATIH/accueil/pmsi/mco/documentation.

Lorsqu'il s'agit d'une hospitalisation de jour pour bilan, conforme à la circulaire du mois de novembre 2007, le diagnostic principal doit être codé :

- si le bilan ne montre aucune pathologie nouvelle, coder selon le cas : Z09.7 ou Z09.8 ou Z09.9 ;
- si le bilan montre l'apparition d'une nouvelle maladie (ou d'une complication individualisable de la maladie connue), le code est celui de la maladie découverte

Encadré 4. Principes de la synthèse annuelle

Il n'est pas possible de réaliser ces actes en plus d'une journée ni plus d'une fois par an. La synthèse médicale est impérative. Le médecin réalisant la synthèse annuelle n'est pas obligatoirement le médecin habituel du patient auquel il sera référé lors d'une consultation ultérieure. Enfin, elle n'est en aucun cas obligatoire et ne se résume bien évidemment pas au suivi médical d'un patient (voir Chapitre 6).

CDAG hospitaliers et limites du financement MIG

Les centres de dépistage anonymes et gratuits (CDAG) doivent répondre au cahier des charges fixé par l'arrêté d'octobre 2000 (amplitude d'ouverture, équipe médicale et paramédicale...). Ils sont amenés à augmenter leur activité pour tenir compte des objectifs fixés par le programme national de lutte contre le VIH/IST, de la loi de santé publique et des campagnes d'incitation au dépistage de l'INPES. Il est donc important que les CDAG soient suffisamment dotées en fonction de leur activité.

Le financement des CDAG est assuré par l'enveloppe MIGAC (voir Annexe 1) qui permet de financer de nombreuses missions d'intérêt général. Le système MIG, s'il n'est pas clarifié pour chacune des missions d'intérêt général, peut aboutir à des dotations parfois inadéquates.

Les CDAG non hospitalières bénéficient, quant à elles, d'un financement via les caisses régionales d'assurance maladie (CRAM). Ce financement, fondé sur l'Ondam⁽¹⁾ de ville, suit un taux d'évolution annuel. Ces différences de modalités de financement induisent des différences entre les CDAG au détriment des CDAG hospitalières (voir Chapitre 4).

Filières d'aval

Le séjour à l'hôpital des personnes vivant avec le VIH est souvent l'occasion de mettre au jour des difficultés sociales parfois critiques et en tout cas susceptibles de moduler les options de sortie de l'hôpital. Ces aspects « purement » sociaux de l'orientation sont approfondis dans le chapitre 19.

Un dispositif diversifié mais manquant de fluidité

Diverses possibilités d'orientation sont offertes aux personnes infectées par le VIH à la suite d'une hospitalisation en court séjour.

Un retour immédiat au domicile n'est possible qu'en l'absence de perte d'autonomie (au sens large : physique, cognitive et sociale), mais peut nécessiter dans certains cas la mise en place d'un soutien spécifique (aide à l'observance, aide à la personne...).

Dans le cas contraire, l'orientation souhaitable est une admission dans une structure de soins de suite et de réadaptation (SSR). La mission principale des services de SSR est de prévenir et de réduire les conséquences fonctionnelles, physiques, cognitives, psychologiques ou sociales des déficiences et des limitations de capacité des patients et de promouvoir leur réadaptation et leur réinsertion, permettant le retour au domicile avec un niveau d'autonomie suffisant. Ce retour peut bénéficier, si besoin, d'un soutien sanitaire comme une hospitalisation à domicile (HAD), un service de soins infirmiers à domicile (SSIAD) ou un service d'accompagnement médicosocial pour adultes handicapés (SAMSAH) ainsi que d'un dispositif de maintien à domicile spécifique (MAD VIH) qui fournit des prestations d'aide à la personne (auxiliaire de vie, aide-ménagère, portage de repas...) et également d'un service d'aide à la vie sociale (SAVS). Ces différents dispositifs font l'objet d'une description détaillée dans le chapitre 19.

Pour une faible proportion (de l'ordre de 5 à 10 p. 100) de patients admis en SSR, les possibilités de ré-autonomisation sont définitivement obérées par l'importance des séquelles qui sont le plus souvent d'ordre neurologique. De telles situations relèvent alors d'une orientation vers des structures d'accueil au long cours, soit en unité de soins de longue durée (USLD) relevant actuellement du secteur sanitaire, soit dans le secteur médicosocial : maison d'accueil spécialisée (MAS), foyer d'accueil médicalisé (FAM), familles d'accueil, voire établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) pour les sujets âgés de plus de 65 ans.

(1) Objectif national des dépenses d'assurance maladie.

En l'absence de domicile adapté ou en cas d'isolement sociofamilial, il est également possible de recourir à une orientation vers un appartement de coordination thérapeutique (ACT).

Cette rapide description ne rend pas compte des nombreuses difficultés d'accès qui persistent à toutes les étapes de cette filière d'aval et qui conduisent souvent à des prolongations indues de la durée d'hospitalisation dans les services de médecine de court séjour. On peut ainsi citer le manque de lisibilité du dispositif SSR qui ne permet pas d'identifier les structures susceptibles d'accueillir des personnes jeunes (< 60 ans) requérant des soins lourds, en dehors d'un petit réseau de SSR fléchés VIH/Sida. En dépit d'une augmentation globale des capacités d'accueil en SSR, des difficultés persistent du fait notamment d'une offre d'aval du SSR quasi inexistante en termes de places dédiées dans des structures d'accueil de longue durée. Soulignons également la rareté et l'optimisation insuffisante des places disponibles dans les structures ACT (*voir plus loin*).

Des besoins en SSR importants mais mal évalués

La nécessité de recourir à des structures de soins de suite avait émergé au début des années 1990, avant la mise à disposition des multithérapies antirétrovirales, en raison de la durée croissante des séjours VIH/Sida dans les services de soins aigus. Afin de mieux répondre aux besoins des patients infectés par le VIH, près de 350 lits de suite (SSR, unités de soins palliatifs) avaient bénéficié de crédits fléchés dans trois des six régions prioritaires (Île-de-France, Provence-Alpes-Côte d'Azur et Rhône-Alpes). Toutefois, la traçabilité des enveloppes fléchées n'a été que partiellement assurée et certains crédits ont été redéployés, aboutissant à une diminution d'environ un tiers des lits fléchés « VIH/Sida » disponibles et du nombre d'unités initialement soutenues et financées.

Malgré l'amélioration du pronostic global des personnes infectées par le VIH sous multithérapie d'antirétroviraux, les recours aux SSR restent fréquents. Selon une évaluation récente [1], les pathologies neurologiques lourdes, responsables de séquelles très invalidantes parfois non réversibles (démence par encéphalite du VIH, leuco-encéphalite multifocale progressive ou toxoplasmose cérébrale), représentent près des deux tiers des motifs d'admission en SSR. La tuberculose est également une cause fréquente de demande d'admission en SSR, de même que la prise en charge thérapeutique des co-infectés VIH-VHC (soit 25 p. 100 des séropositifs), qui constitue un motif émergent d'hospitalisation en SSR. Une offre d'accueil est également nécessaire pour des pathologies tumorales (cancers, lymphomes) et des déficits nutritionnels graves. De plus, la nécessité d'une offre de séjour de « répit » a émergé progressivement, en particulier pour les patients dépendants inscrits dans un programme de maintien à domicile.

Des besoins très spécifiques en soins de suite pré- et post-natals sont identifiés. Il y aurait environ 1 500 accouchements par an de femmes séropositives, dont 70 p. 100 chez des femmes originaires d'Afrique subsaharienne. Celles-ci sont très souvent en situation de grande précarité et, pour un quart d'entre elles, la découverte de la séropositivité s'est faite à l'occasion de la grossesse. La prise en charge doit donc concerner à la fois la mère (aide à l'observance, accompagnement social et soutien psychologique), le bébé et le lien mère/enfant (soutien et évaluation). Dans ce domaine, l'offre sanitaire reste actuellement limitée à deux centres en Île-de-France dont l'un encore en projet devrait ouvrir en 2009. Elle doit s'articuler avec d'autres dispositifs comme les centres maternels ou plus spécifiques comme les rares ACT mère/enfants.

Enfin, il faut noter qu'environ 15 p. 100 des demandes d'admission en SSR « fléchés » VIH/Sida ont un motif uniquement social par carence d'offre d'accueil dans des structures non sanitaires, elles-mêmes confrontées aux difficultés d'accès au logement social pérenne.

En l'absence d'enquête ciblée à l'échelon national, les besoins en lits SSR fléchés VIH/Sida et leur utilisation réelle restent mal connus, tant sur le plan quantitatif (entre 300 et 500 patients par an en France sont probablement concernés) que qualitatif.

Un aval inexistant pour les SSR

Plus qu'un besoin supplémentaire de lits dans les structures de SSR, ce sont d'abord les difficultés à développer des projets de sortie qui expliquent le manque actuel de fluidité et son retentissement sur les services de court séjour. La lourdeur des séquelles neurocognitives et comportementales est un des principaux facteurs limitant le retour à la vie antérieure et leur prise en charge au long cours se heurte à une offre d'accueil en aval des SSR quasi inexistante (seulement quelques places dédiées en MAS et aucune en FAM et en USLD) et mal coordonnée. Dans quelques cas de moins en moins rares, les séjours en SSR peuvent se prolonger parfois plusieurs années, soit au sein d'une même structure, soit dans différents services. Les spécificités de la problématique « VIH et handicap » sont mal connues des MDPH avec lesquelles il faut renforcer les liens (pour plus de détails, voir Chapitre 19). Elles mériteraient une inscription identifiée dans les programmes interdépartementaux d'accompagnement (PRIAC) [2] de la perte d'autonomie.

Cette situation va encore s'aggraver en raison du vieillissement progressif sous traitement des personnes vivant avec le VIH, ce qui va générer de nouvelles demandes en USLD et en EHPAD.

Des « incohérences économique-administratives »

Quand elle vient s'ajouter aux contraintes imposées par la perte d'autonomie, l'absence de lien social ou familial, reflet de la grande précarité qui caractérise de plus en plus souvent les patients admis en SSR, constitue un obstacle supplémentaire, particulièrement épuisant pour les services sociaux hospitaliers. C'est le cas de certains migrants qui sont confrontés à des difficultés spécifiques liées à la précarité de leur statut administratif (voir Chapitre 19). Les malades en situation irrégulière et dépourvus de droit d'accès à l'aide médicale d'État (AME)⁽¹⁾ peuvent bénéficier du dispositif d'admission en urgence (Fonds pour les soins urgents et vitaux, notamment prévu pour les personnes vivant avec le VIH), qui se prolonge quand ils sont transférés, après prise en charge en court séjour, en SSR pour revalidation de déficiences induites par la maladie⁽²⁾. Un nombre croissant d'entre eux n'ont pas d'autre choix que de rester hospitalisés en SSR pendant des mois, bien au-delà du nécessaire, faute d'obtenir le titre de séjour d'un an prévu par la réglementation⁽³⁾. La délivrance par les préfetures d'autorisations provisoires de séjour (APS) de moins de 6 mois ne permet pas, en effet, de bâtir une solution de sortie s'appuyant sur des ressources pérennes type prestation compensatrice du handicap, ce qui aboutit à financer un hébergement au prix de journée du SSR (voire parfois du court séjour).

SSR fléchés VIH : une spécificité en quête d'identité à l'heure de la T2A

Malgré sa complexité technique au carrefour de plusieurs spécialités médicales et de ses contraintes financières, la spécificité VIH/Sida n'a pas été retenue dans la liste des prises en charge spécialisées, qui ont été identifiées dans les très récentes dispositions d'organi-

(1) Pour pouvoir bénéficier de l'AME, il faut pouvoir faire état de plus de 3 mois de séjour sur le territoire français et de ressources inférieures à 606 euros mensuels.

(2) Alors même que ces catégories de personnes ne relèvent alors plus nécessairement du FSUV, mais du dispositif de l'AME dont le rôle est d'assurer la continuité de la prise en charge et des soins.

(3) S'agissant des difficultés spécifiques des migrants en situation irrégulière, des recommandations sont faites dans le chapitre 19.

sation des SSR [3]. Le poids des médicaments onéreux (antirétroviraux, mais aussi antiviraux, antimycotiques, facteurs de croissance...), qui croît mécaniquement année après année, est insuffisamment pris en compte dans les budgets alloués aux SSR fléchés VIH/Sida (ou accueillant des personnes vivant avec le VIH), ce qui menace l'équilibre financier de ces structures. Ainsi, dans certains SSR, les patients sont-ils contraints d'apporter leurs propres médicaments, ce qui n'est pas conforme avec la réglementation de l'assurance maladie. Cet accompagnement budgétaire insuffisant a d'ailleurs contraint plusieurs structures de SSR à changer d'orientation. Lors de la mise en place prochaine de la tarification à l'activité (T2A) dans le champ du SSR, des mesures particulières devront être envisagées pour valoriser la spécificité VIH. L'individualisation préalable dans le PMSI-SSR d'un ou de plusieurs groupes homogènes de journées (GHJ) dédiés à la pathologie VIH/Sida serait une mesure de clarification indispensable pour mieux identifier la réalité de cette filière très spécialisée.

Les dotations en personnel de rééducation/réadaptation (masseur-kinésithérapeute, ergothérapeute, orthophoniste, neuropsychologue, psychomotricien), permettant des prises en charge pluridisciplinaires, doivent être renforcées et pérennisées, notamment dans les services SSR accueillant des patients présentant des pathologies neurologiques.

Dispositif d'appartements de coordination thérapeutique (ACT)

Ce dispositif doit permettre une prise en charge sanitaire, psychologique et sociale pour accompagner les personnes les plus vulnérables. Les équipes de ces structures sont pluridisciplinaires (travailleurs sociaux, médecins, soignants, psychologues) et travaillent par le biais de partenariats locaux. Elles apportent une aide à la vie quotidienne en fonction des besoins, proposent et favorisent une écoute et un soutien psychologique. Elles facilitent les démarches d'accès aux droits et l'accès aux loisirs pour les personnes isolées et promeuvent l'insertion ou la réinsertion socioprofessionnelle. Elles préparent l'autonomisation et le retour à une vie citoyenne et autonome. Cette coordination thérapeutique joue un rôle essentiel dans la prise en charge sanitaire des personnes malades (organisation des soins, observance...).

Au 31 décembre 2007, 1 043 places d'ACT ont été autorisées depuis la mise en place de ce dispositif et environ 900 places ont déjà été créées. La loi du 2 janvier 2002 a permis d'intégrer les structures d'ACT dans la catégorie des structures médicosociales, leur permettant de bénéficier de financements plus pérennes de l'assurance maladie. Les dispositions récentes du plan pour l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques [4] pourraient permettre d'augmenter les possibilités d'accueil en ACT.

L'utilisation réelle des ACT au regard de leurs missions spécifiques reste insuffisamment lisible. Il est regrettable que, dans certaines structures, la lourdeur effective des pathologies prises en charge ait fait place à une réponse purement sociale d'hébergement détournant le dispositif d'accompagnement au détriment des missions et publics cibles⁽¹⁾.

D'autres facteurs contribuent également à restreindre l'offre de places en ACT :

- ainsi, depuis la sortie du dispositif expérimental, les structures d'ACT ne sont plus spécifiquement réservées aux personnes vivant avec le VIH, ce qui réduit de fait l'offre actuelle d'environ 15 p. 100. De plus, la durée des séjours est souvent prolongée, faute de pouvoir faire aboutir un projet de sortie dans un contexte où l'articulation des ACT avec les dispositifs de relogement et de réinsertion (habitat social, maison relais, centre d'hébergement et de réinsertion sociale) reste difficile (*voir* Chapitre 19) ;

- à l'insuffisance quantitative de ces dispositifs au regard des besoins peuvent venir se cumuler des difficultés qualitatives comme le manque de réactivité face à certains publics

(1) Principe de « subsidiarité » rappelé dans la circulaire DGAS/DGS/DSS du 2 janvier 2008, les ACT n'ayant pas vocation à accueillir des publics relevant d'autres dispositifs, hébergement social, appartements thérapeutiques pour malades psychiatriques.

particuliers (accueil mère-enfant, sortie de prison, transsexualité...), qui peuvent susciter des craintes chez les professionnels. Soulignons aussi la capacité limitée du dispositif ACT dédié à l'accueil des personnes présentant une déficience physique modérée (c'est-à-dire autonome en fauteuil roulant), en raison de l'inadaptation des locaux et de la formation insuffisante au handicap des professionnels impliqués. De plus, des difficultés persistent, de façon inégale selon les départements, pour financer le MAD intervenant en ACT auprès des personnes justifiant de ce type de prise en charge.

MÉDECINE DE VILLE

L'évolution de l'épidémie vers une prise en charge majoritairement ambulatoire et le vieillissement de la population et sa conséquence amènent à réfléchir sur la place et les missions de la médecine de ville aujourd'hui pour la prise en charge des patients porteurs du VIH.

Implication des médecins de ville

L'implication des médecins de ville dans la prise en charge du VIH relève de deux types de missions :

- des missions « communes » qui concernent la totalité des médecins de soins primaires : dépistage, diagnostic précoce, annonce du diagnostic d'infection par le VIH, participation au bilan initial minimal (médical, social et psychologique), orientation vers une prise en charge spécialisée, puis coordination avec la prise en charge spécialisée ;

- des missions « avancées » qui ne concernent qu'un nombre restreint de médecins choisissant de s'impliquer volontairement dans une prise en charge plus complète du patient, toujours en collaboration avec un spécialiste hospitalier.

Un consensus formalisé sur la prise en charge de l'infection par le VIH en médecine de ville, sous l'égide de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) et de la Société française de lutte contre le Sida (SFLS), devrait être diffusé à l'automne 2008.

Plusieurs études ont montré que la qualité de la prise en charge d'un patient porteur du VIH dépendait beaucoup plus de l'importance de la file active VIH du médecin consulté que de sa spécialité d'exercice. Des travaux montrent également que les performances en matière de prise en charge des patients VIH sont meilleures lorsqu'elles s'appuient sur une équipe pluridisciplinaire, quel que soit le marqueur utilisé de qualité des soins.

La part encore trop importante des diagnostics tardifs d'infection par le VIH devrait pouvoir en partie être réduite par la formation et l'implication des médecins de soins primaires dans le cadre de leurs missions.

Par ailleurs, il est important d'anticiper le renouvellement d'une génération de médecins de ville impliqués dès le début de l'épidémie et assurant des missions avancées (*voir plus haut*) dont la cessation d'activité est prévisible. La perspective du renouvellement de ces professionnels suppose qu'une réflexion soit engagée sur des dispositifs de valorisation permettant à ces professionnels de rentabiliser l'important investissement que ces missions supposent en termes de formation et de charge de travail.

Les dépassements d'honoraires, de plus en plus fréquents, peuvent également représenter un frein pour l'accès aux soins en médecine de ville des patients les plus démunis.

Réseaux de santé

Les réseaux organisent l'offre de soins, pour l'ensemble des personnes concernées par une pathologie, notamment les personnes en situation de vulnérabilité (en raison de leur

situation sociale ou administrative, ou de l'évolution de leur pathologie), de retard à l'accès à la prévention et aux soins. Les professionnels et les autres acteurs y construisent des pratiques sanitaires et sociales coopératives entre les secteurs intra- et extrahospitaliers, idéalement en collaboration avec les associations d'usagers et de patients. Ils assurent à la fois des missions de coordination des soins, de formation, d'information et d'évaluation des pratiques professionnelles.

Si, historiquement, c'est autour du VIH que se sont constitués les premiers réseaux français, le nombre des réseaux VIH a, au cours des dernières années, considérablement diminué du fait de la plus en plus grande complexité de la prise en charge privilégiant les avis spécialisés.

Les réseaux sont un dispositif intéressant pour aider de nouveaux professionnels à s'impliquer particulièrement dans des missions « avancées » et à atteindre progressivement des files actives de patients pris en charge d'un niveau suffisant pour assurer leur compétence à long terme.

Encadré 5. Financement des réseaux

Le financement des réseaux repose sur le Fonds d'intervention pour la qualité et la coordination des soins. Ce cadre institutionnel récent (article 94 de la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2007 et décret n° 2007-973 du 15 mai 2007) présente l'avantage, par rapport au dispositif précédent (fonds d'aide à la qualité des soins de ville [FAQSV] et dotation régionale de développement des réseaux [DRDR]) de ne plus centrer la problématique sur les seuls soins de ville, mais de permettre des financements impliquant à la fois ville et institutionnels. Il est probable par ailleurs que les réseaux financés par le fonds d'intervention pour la coordination et la qualité des soins (FIQCS) pourront conserver la possibilité qu'ont aujourd'hui les réseaux DRDR de proposer des « prestations spécifiques » (prestations techniques, psychologiques, nutritionnelles ou sociales), prises en charge par l'assurance maladie et réservées aux patients inclus dans les réseaux. Ces prestations spécifiques sont un outil majeur pour aider les professionnels à rejoindre les réseaux et les inciter à y inclure des patients. Elles doivent être multipliées. Le dispositif FIQCS, couplé aux prestations spécifiques, constitue un cadre juridique prometteur pour le développement de nouveaux réseaux ciblant la problématique du VIH, dans les régions françaises où la prévalence de cette infection est forte.

Des réseaux exclusivement VIH ne sont pas nécessairement mobilisateurs pour de nombreux médecins de ville (l'investissement formatif étant très élevé, pour des files actives initialement très faibles), et d'autres solutions peuvent être envisagées. Ainsi les réseaux plurithématiques (plusieurs domaines sanitaires d'intervention plutôt qu'un seul) permettent-ils aux professionnels de ne pas se disperser dans des réseaux multiples. L'intégration de la prise en charge du VIH dans une approche élargie, par exemple « viroses chroniques » (VIH, VHB, VHC) ou « vulnérabilité et accès aux soins », permet à des professionnels de ville dont la file active VIH est faible d'intégrer néanmoins les réseaux impliqués dans la prise en charge de cette pathologie et de les aider dans une montée en charge progressive dans leur activité VIH.

Quels autres modèles d'organisation à expérimenter en France ?

D'autres modèles d'organisation multidisciplinaire de la prise en charge en ville, complémentaires à ce qu'apportent les réseaux, existent à l'étranger. Au Canada, il existe des cliniques spécialisées dans le dépistage, le traitement et le suivi des personnes vivant avec

le VIH, atteintes d'hépatites ou de maladies sexuellement transmissibles. Elles regroupent des médecins généralistes et spécialistes, des psychologues, des infirmiers, des nutritionnistes et des intervenants sociaux. L'action de ces cliniques médicales prend en compte la maladie dans tous ses aspects, médicaux, psychologiques et sociaux, que ce soit sur le plan curatif, préventif, palliatif, sans négliger la promotion de la santé. En Belgique, certaines maisons médicales exercent une médecine de première ligne en collaboration étroite avec les usagers. Leurs actions visent à une approche globale, intégrant soins et démarches préventives de la santé. Le travail en équipe permet de coordonner les interventions des différents prestataires pour une meilleure qualité des soins et une plus grande efficacité.

Quelles pistes concrètes pour la prise en charge en ville ?

Les besoins incontournables qui permettront à l'ensemble des professionnels de fonctionner dans une collaboration efficiente sont :

- leur identification (professionnels de ville, acteurs institutionnels, associations de patients) ;
- l'accès simple à l'information sur ces différents acteurs sous forme de carnets d'adresses pertinents et fonctionnels (si possibles en ligne) ;
- la définition de protocoles de prise en charge des patients homogènes pour l'ensemble des professionnels (dans les domaines médical, technique, psychologique, social) ;
- la formation ;
- les évaluations de pratiques professionnelles.

Les outils d'information correspondant à ces missions peuvent aisément être mis en œuvre et, pour une part, mutualisés entre les différents COREVIH. Il est souhaitable que les moyens internet permettant dans chaque région l'accès à l'information pertinente soient réfléchis au niveau national et que des outils analogues soient proposés dans toutes les régions.

De même, les protocoles de prise en charge sont, dans une large mesure, analogues d'une région à l'autre et doivent faire l'objet d'une réflexion et d'une mise au point commune au niveau national, à la disposition des structures régionales ou locales qui voudront les utiliser.

Enfin, d'importantes missions de formation doivent être prévues pour les professionnels de ville. Il n'appartient pas aux COREVIH de les assurer, mais de repérer les structures qui peuvent en être les promoteurs (université, associations de formation, associations de patients...), de leur signaler l'urgence des besoins de formation dans ce domaine et de diffuser l'information sur ces actions de formation auprès des professionnels concernés.

L'évaluation des pratiques professionnelles est indissociable de la définition de ces pratiques et, là aussi, les COREVIH peuvent participer à l'élaboration de projets d'évaluation des pratiques professionnelles et en confier la réalisation à des acteurs institutionnels agréés.

Enfin, la participation de l'ensemble des acteurs sanitaires, en ville et à l'hôpital, à un maillage sanitaire autour du VIH ou des viroses chroniques ouvre un champ de travaux de recherche, notamment en épidémiologie ou en recherche-action, qu'il sera utile d'exploiter. Les COREVIH peuvent aussi trouver une place dans ce champ.

Le groupe d'experts recommande :

- *pour les COREVIH :*
 - *de veiller à la large diffusion des rapports d'activités à l'ensemble des membres du COREVIH ;*
 - *de rendre public le rapport national annuel du comité de suivi des COREVIH ;*
 - *d'étendre le recueil informatisé des données épidémiologique et cliniques à l'ensemble des structures hospitalières rattachées au COREVIH ;*
 - *la formation des nouveaux techniciens d'études cliniques ;*

- *pour les activités hospitalières :*
 - de réaliser plusieurs études spécifiques : a) étude de coût hospitalier pour les patients infectés par le VIH afin de s'assurer de la pertinence des calculs de l'étude nationale des coûts ; b) étude de la fréquence et des causes des séjours extrêmes supérieurs à un mois afin de mieux en comprendre les déterminants ; c) enquête nationale transversale pour mieux cerner l'adéquation entre l'offre et la demande en SSR ;
 - de définir une tarification pour les consultations complexes ou pluridisciplinaires qui ne relèvent pas de l'HDJ ;
 - de faire reconnaître la spécificité technique et économique des SSR VIH en organisant le financement des antirétroviraux et autres médicaments coûteux ;
 - d'inscrire les besoins en SSR VIH dans les prochains schémas régionaux d'organisation des soins (SROS) ;
 - de créer une offre de soins fléchés VIH au sein des USLD⁽¹⁾ et dans le secteur médicosocial et d'inscrire la spécificité VIH/Sida dans les prochains PRIAC⁽²⁾ au moins pour les régions prioritaires ;
 - de faire un état des lieux national du fonctionnement des ACT (adéquation des missions, financements, formations, etc.) afin d'adapter le dispositif aux besoins actuels ;
- *pour la médecine de ville :*
 - de mener une réflexion pour mieux impliquer la médecine de ville dans la prise en charge des patients infectés par le VIH.

SITES INTERNET

- Site du ministère en charge de la Santé : <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/COREVIH/>
- Sites des DRASS :
 - <http://www.franche-comte.sante.gouv.fr/sante/sante-publique-et-prevention/le-COREVIH-de-franche-comte.html>
 - <http://ile-de-france.sante.gouv.fr/sante-publique/Sida-et-maladies-transmissibles/index.html>
 - <http://www.COREVIH-martinique.org/>
- Site de la Société française de lutte contre le Sida (SFLS) : <http://www.sfls.aei.fr>
- Site Sidaction : <http://www.Sidaction.org>

BIBLIOGRAPHIE

1. BOURHIS B. Prise en charge des patients dépendants après un neuro-Sida : état des lieux et perspectives en région Île-de-France. Mémoire de l'École nationale de santé publique, 2007.
2. Loi n° 2005-102 du 11 février 2005 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées.
3. Décret n° 2008-376 du 17 avril 2008 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables à l'activité de soins de suite et de réadaptation. Décret n° 2008-377 du 17 avril 2008 relatif aux conditions d'implantation applicables à l'activité de soins de suite et de réadaptation.
4. Ministère de la Santé et des Solidarités. Plan pour l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques 2007-2011, avril 2007.

(1) Unité de soins de longue durée.

(2) Programme interdépartemental d'accompagnement des handicaps et de la perte d'autonomie.

ANNEXE 1. LES MODALITÉS DE TARIFICATION DES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ ONT ÉTÉ PROFONDÉMENT MODIFIÉES DEPUIS 2004

Depuis la mise en œuvre de la T2A (tarification à l'activité) en médecine-chirurgie-obstétrique (secteur MCO), les modalités d'allocation de ressources entre les établissements de santé publics participant au service public hospitalier et privés se sont fortement rapprochées. Elles se fondent sur plusieurs grandes catégories de paiement : le paiement au séjour (GHS et certaines autres prestations de soins), le financement de produits de santé en sus, l'attribution de forfaits annuels, les missions d'intérêt général (MIG), l'aide à la contractualisation (AC).

Aussi, en pratique, un établissement reçoit une dotation composée d'une part variable, tarifée à l'activité, et des parts fixes, notamment par l'enveloppe MIGAC (mission d'intérêt général et d'aide à la contractualisation). Cependant, au niveau de l'établissement, ces enveloppes ne sont pas « fléchées » et il relève de la responsabilité du directeur de gérer l'ensemble des montants.

Notons que les activités de psychiatrie et de SSR (soins de suite et réadaptation) restent pour le moment financées selon les modalités préexistantes, sous dotation globale ou sous objectif quantifié national, ce qui engendre pour le SSR un risque d'inadéquation de dotations liées au coût des traitements.

Paiement au séjour via les GHS

Les établissements perçoivent de l'assurance maladie, sur décision de l'ARH (agence régionale de l'hospitalisation) une dotation basée sur leur activité réelle en fonction de la nature des actes réalisés, de leur poids et de leur volume.

L'analyse des informations médico-économiques fournies par le PMSI permet d'affecter le séjour en question au sein d'un groupe homogène de malades (GHM). Chaque GHM se voit ensuite affecter un tarif opposable à l'assurance maladie obligatoire (le GHS, pour groupe homogène de séjours). Ces tarifs d'échelle nationale des coûts sont nationaux, calculés à partir d'un échantillon représentatif d'hôpitaux et de cliniques et publiés par arrêtés annuels du ministre en charge de la Santé. Ce tarif prend en compte l'ensemble des dépenses afférentes à la prise en charge d'un malade : salaires des personnels, produits de santé, logistique, maintenance, amortissement, frais de structures... La construction de ces échelles tarifaires répond cependant à une règle liée aux écarts de modes de financement prévalents au modèle « T2A » : dans l'attente d'une future convergence public/privé, la structure de la table des GHS est commune pour les deux secteurs d'hospitalisation, mais les tarifs sont différents.

Les GHS sont basés sur des traitements statistiques qui conduisent à une valorisation à la moyenne. Certains paiements complémentaires sont alors associés aux GHS pour opérer certaines modulations, le paiement de journées supplémentaires (au-delà d'un seuil mesurant un écart important par rapport à la durée moyenne de séjour) afin de prendre en compte le surplus de charge lié aux séjours particulièrement longs et le paiement à la journée des passages au sein d'unités très spécialisées (réanimation, soins intensifs, surveillance continue ou néonatalogie).

De plus, quelques autres prestations viennent compléter les paiements au GHS. Il s'agit des forfaits de séances (dialyse, IVG), les passages aux urgences non suivis d'hospitalisation et les prestations d'HAD.

Les médicaments ont vocation à être inclus dans les GHS. Toutefois, certains médicaments onéreux ou dispositifs médicaux implantables engendrent trop de perturbations en termes de mesure de la prise en charge au sein de certains GHM (circulaire DHOS/DSS n° 2005-119 du 1^{er} mars 2005 relative à la campagne tarifaire 2005 des établissements de santé antérieurement financés par dotation globale. Annexe V : liste des médicaments

financés en sus des tarifs). Ces produits sont alors pris en charge en sus du GHS moyennant le fait d'être inscrits sur une liste arrêtée par le ministre en charge de la Santé. Des engagements en termes de respect de règles de bon usage sont également prévus pour réguler les financements au vu de la qualité de la prise en charge et de la pertinence de la prescription. Aucun des médicaments de l'infection par le VIH ne fait partie de cette liste.

Pour les séjours en hospitalisation complète, la durée de séjour doit se situer entre une borne basse et une borne haute qui varie pour chaque GHS.

Les hospitalisations de jour relèvent d'une « catégorie majeure de diagnostic » spécifique (la CMD 24 relative aux séjours de 12 à 48 heures) et de GHM spécifiques. La dotation est basée sur les GHM et calculée pour chaque GHS.

Les consultations externes sont remboursées en fonction de la classification commune des actes médicaux (CCAM) dont la partie CCAM clinique est en cours d'élaboration sous la responsabilité de la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAMTS)

Missions d'intérêt général (MIG)

Les établissements de santé MCO peuvent bénéficier de financements au titre de la prise en charge de missions dites d'« intérêt général » ou MIG. Ces missions sont clairement identifiées sur une liste publiée par arrêté du ministre en charge de la Santé (arrêté du 12 avril 2005 pris pour l'application de l'article D. 162-8 du Code de la sécurité sociale) et les coûts induits par chacune d'entre elles sont éclairés par les retraitements au niveau national de la comptabilité analytique des établissements concernés.

Ces missions présentent une double caractéristique : elles sont difficilement identifiables au regard d'un séjour en particulier et doivent perdurer, quel que soit le niveau d'activité effectif.

Figurent notamment au titre de ces missions l'enseignement, la recherche et l'innovation au sein d'une sous-enveloppe spécifique intitulée MERRI, les SAMU et les SMUR, les centres de référence, les équipes mobiles (gériatrie, soins palliatifs, douleur...), les actions de prise en charge de patientèles spécifiques (détenus par exemple), les COREVIH, les CDAG hospitalières.

Le montant est alloué par le directeur de l'ARH à chaque établissement en fonction d'indicateurs à l'origine de ses MIG. L'enveloppe MIG est un budget global et les différentes thématiques s'y retrouvent en compétition

En ce qui concerne les actions spécifiques concernant le VIH/Sida, l'arrêté du 23 mars 2007, qui vient en application de l'article D. 162-8 du Code de la sécurité sociale, prévoit le financement forfaitaire des structures et programmes suivants :

- au titre de l'article 1 alinéa 3, les Comités de coordination de lutte contre l'infection due au virus de l'immunodéficience humaine (COREVIH) ;
- au titre de l'article 1 alinéa 4, les médicaments bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ;
- au titre de l'article 2 alinéa 4, les permanences d'accès aux soins de santé (PASS) ;
- au titre de l'arrêté 2 alinéa 5, au titre de l'activité de dépistage anonyme et gratuit et les consultations destinées à effectuer la prévention, le dépistage et le diagnostic de l'infection par le VIH ou toute maladie transmissible (CDAG/CIDDIST) ;
- au titre de l'article 2 alinéa 6, les actions de prévention et d'éducation thérapeutique relative à l'infection par le VIH ;
- au titre de l'article 2 alinéa 9, les consultations hospitalières d'addictologie, l'emploi de psychologue ou d'assistante sociale dans les services de soins prévus par les plans généraux de santé publique.

Aide à la contractualisation (AC)

En compléments des financements MIG (et avec lesquels elle forme le sous-objectif budgétaire MIGAC), une enveloppe dite AC (pour aide à la contractualisation) est mise

à disposition des ARH. Elle est prévue pour accompagner les contrats pluri-annuels d'objectifs et de moyens que doit signer chaque établissement avec le directeur de l'ARH (la DHOS pour l'AP-HP) et pour faciliter la mise en œuvre des priorités de santé publique inscrites au sein des plans et programmes nationaux en fonction des orientations fixées notamment dans le PRSP, le SROS. À titre d'exemple pourraient être proposés le renforcement d'une CDAG (projet d'actions « hors les murs »...), l'amélioration de la prise en charge de la précarité. Il s'agit d'une enveloppe à montant limité dont l'utilisation est pour une majeure partie fixée par la DHOS (pour 2006, plans nationaux cancer, périnatalité, santé mentale...).

ANNEXE 2. COREVIH : CADRE RÉGLEMENTAIRE

- Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, notamment son article 158.
- Décret n° 2007-438 du 25 mars 2007 modifiant le décret n° 2005-1421 du 15 novembre 2005 relatif à la coordination de la lutte contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine.
- Décret n° 2005-1421 du 15 novembre 2005 relatif à la coordination de la lutte contre l'infection par le VIH.
- Arrêté du 4 octobre 2006 relatif à l'implantation des comités de coordination de lutte contre l'infection due au virus de l'immunodéficience humaine.
- Arrêté du 4 octobre 2006 relatif aux modalités de composition des comités de coordination de lutte contre l'infection due au virus de l'immunodéficience humaine.
- Circulaire n° DHOS/E2/DGS/2007/328 du 27 août 2007 relative au rapport d'activité type des comités de coordination de la lutte contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (COREVIH).
- Circulaire n° DHOS/E2/DGS/SD6A/2007/25 du 17 janvier 2007 relative aux modalités de mise en place des comités de coordination de la lutte contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (COREVIH).
- Circulaire n° DHOS/DGS/2005/561 du 19 décembre 2005 relative à l'instauration des coordinations régionales de la lutte contre l'infection due au virus de l'immunodéficience humaine.

ANNEXE 3. NOUVEAUX DISPOSITIFS DE PARCOURS DE SOINS COORDONNÉS

Praticien	Majoration	Lettre clé	Montant de la lettre clé	Montant de la consultation	Observations
Généralistes et médecins correspondants	Majoration de coordination	MCG	3 €	C + MCG 21 + 3 = 24 €	Majoration de coordination applicable à la consultation pour les patients de plus de 16 ans
Spécialistes	Majoration provisoire cliniciens	MPC	2 €	CS + MPC 23 + 2 = 25 €	S'applique exclusivement à la CS

Praticien	Majoration	Lettre clé	Montant de la lettre clé	Montant de la consultation	Observations
Spécialistes	Majoration de coordination	MCS	3 €	CS + MPC + MCS 23 + 2 + 3 = 28 €	Pour soins itératifs et retour d'information au médecin traitant Patient adressé au spécialiste par un médecin correspondant et information au médecin traitant
Spécialistes	Consultation	C2	42 €	42 €	S'applique pour une consultation de spécialiste, ancien Interne d'un CHU. Le patient est envoyé par son médecin traitant pour avoir un avis ponctuel du spécialiste, qui ne doit pas revoir ce patient pour la même pathologie dans les six mois qui suivent. Le suivi du traitement indiqué, le cas échéant, est assuré par le médecin traitant
Spécialistes	Consultation	C3	63 €	63 €	S'applique à une consultation réalisée par un Professeur des Universités-Praticien hospitalier en activité dans ses fonctions, agissant à titre de consultant à la demande du médecin traitant ou d'un médecin correspondant du médecin traitant

Annexe 1

Méthodologie de la rédaction du présent rapport

La composition du groupe d'experts chargé d'établir les recommandations sur la prise en charge des personnes infectées par le VIH sous la direction du Pr Patrick Yeni et sous l'égide de la Direction générale de la santé est définie par arrêté (à paraître).

- Le groupe d'experts s'est réuni de janvier 2008 à juin 2008 en séances plénières, d'une part, et sous forme de sous-groupes thématiques, d'autre part. Les séances plénières (7 réunions + 1 séminaire + 6 journées pour le groupe de relecture) se sont déroulées au siège de l'ANRS, au ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie associative, dans les locaux des CHU Necker-Enfants Malades et Pitié-Salpêtrière à Paris.

Le plan, la méthodologie et le calendrier prévisionnel de travail ont été définis au cours de la première séance plénière.

La rédaction d'un chapitre est travaillée en sous-groupe puis, après diffusion à tous les experts, discutée en séances plénières. Plusieurs séances plénières et réunions de travail par chapitre sont nécessaires pour aboutir aux recommandations finales.

L'argumentaire et le rationnel des recommandations sont tirés de l'analyse de la littérature et des résultats des essais cliniques que ceux-ci soient publiés ou qu'ils aient été communiqués sous forme d'abstract ou de communication orale au cours de grands congrès internationaux.

Les recommandations sont assorties de gradations (A à C) et de niveaux de preuve (I à III) (*voir p. 3*).

- La publication du présent ouvrage est assurée gracieusement par les éditions Flammarion. Mille cinq cent exemplaires sont remis au ministère de la Santé qui en assure la diffusion auprès de l'administration centrale, de l'ARH, des services déconcentrés (DRASS, DDASS), des partenaires impliqués et de toute personne qui en fait la demande dans la limite des stocks disponibles.

Il est également consultable en ligne sur le site internet du ministère de la Santé.

La diffusion du rapport est par ailleurs assurée par l'industrie pharmaceutique auprès des professionnels de santé et des associations concernées.

- Le financement de la logistique nécessaire à la rédaction du rapport 2008 a été assuré par la DGS et par l'ANRS. Aucune rémunération n'a été perçue sous quelque forme que ce soit.

Annexe 2

Déclaration de conflits d'intérêt des membres du groupe d'experts pour 2006-2008

Pr P. YENI

- *Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique* : oui (Abbott, Merck, Tibotec, Gilead, Pfizer, Bristol-Myers-Squibb).
- *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : oui (Bristol-Myers-Squibb, Roche, GSK).
- *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

M. F. BARBIER

- *Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique* ; oui (Abbott).
- *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : non.
- *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Pr S. BLANCHE

- *Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique* : non.
- *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : non.
- *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Dr F. BOURDILLON

- *Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique* : non.
- *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : non.
- *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Pr M. BOURLIÈRE

- *Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique* : oui (Schering-Plough, Roche, Gilead, Bristol-Myers-Squibb).
- *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : oui (Bristol-Myers-Squibb, Gilead, Pharmasset, Roche, Vertex, Tibotec, Schering-Plough, Valeant, Human Genome).
- *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Pr F. BRUN-VÉZINET

- *Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique* : non.
- *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : non.
- *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Dr K. CHEMLAL

- *Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique* : non.
- *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : non.
- *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Pr G. CHÈNE

- *Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique* : non.
- *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : non.
- *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Mme D. COSTAGLIOLA

- *Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique* : oui (GSK).
- *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : non.
- *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Pr C. GOUJARD

- *Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique* : non.
- *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : non.
- *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Pr B. HOEN

- *Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique* : oui (Tibotec).
- *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : non.
- *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Pr C. KATLAMA

- *Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique* : oui (Roche, Bristol-Myers-Squibb, Tibotec, Gilead, Merck, Pfizer).
- *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : oui (Tibotec, Boehringer-Ingelheim, Gilead).
- *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Mme M. L'HÉNAFF

- *Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique* : non.
- *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : non.
- *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Pr S. MATHERON

- *Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique* : oui (Boehringer-Ingelheim, Abbott, Gilead).
- *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : non.
- *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Pr J.-M. MOLINA

- *Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique* : oui (Abbott, Gilead, Tibotec, Bristol-Myers-Squibb, Pfizer, GSK).
- *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : oui (Bristol-Myers-Squibb, Tibotec, GSK).
- *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Dr N. MORGENSZTEJN

- *Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique* : non.
- *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : non.
- *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Pr P. MORLAT

- *Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique* : oui (Boehringer-Ingelheim, GSK, Abbott).
- *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : non.
- *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Dr A. PARIENTE-KHAYAT

- *Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique* : non.
- *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : non.
- *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Pr F. RAFFI

- *Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique* : oui (Abbott, Boehringer-Ingelheim, Gilead, GSK, MSD, Pfizer, Roche, Tibotec).
- *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : oui (Boehringer-Ingelheim, Pfizer, Roche).
- *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Pr J. REYNES

- *Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique* : Oui (Abbott, Bristol-Myers-Squibb, GSK, Merck, Pfizer, Tibotec).
- *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : oui (Abbott, Gilead, Merck, Pfizer, Roche, Schering-Plough).
- *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Pr C. ROUZIUX

- *Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique* : oui (Boehringer-Ingelheim).
- *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : non.
- *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Pr W. ROZENBAUM

- *Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique* : non
- *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : oui (Boehringer-Ingelheim, AiCuris GmbH & Co).
- *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Dr P. THIBAUT

- *Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique* : non.
- *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : non.
- *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Pr Y. YAZDANPANA

- *Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique* : oui (Roche, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, GSK, Bristol-Myers-Squibb).
- *Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique* : oui (Tibotec).
- *Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés* : aucune.

Index

- Accès
aux droits, 359, 373
aux soins, 62
- Accident
exposant au sang (AES), 341
d'exposition, 346
du travail, 351
- Acidose lactique, 109
- Activité hospitalière, 388
- Adolescents, 173
mineurs, 188
- Affection de longue durée (ALD), 360
- Aide
médicale d'État (AME), 362, 365
au retour à domicile, 366
- Allocation de solidarité aux personnes
âgées, 368
- Anguillulose, 300
- Annonce du diagnostic, 62
- Anomalies
glucidiques, 108
lipidiques, 105
- Appartenance de coordination thérapeutique
(ACT), 365, 393, 395
- ARN VIH plasmatique, 69
- Assistance médicale à la procréation
(AMP), 132, 161
- Associations, 371, 387
- Auto-insémination, 134, 136
- Autorisation provisoire de séjour, 363, 394
- Barrière génétique, 239, 241
- Bartonellose, 310
- Base de données hospitalière française de
l'infection par le VIH (FHDH), 387
- Bilan biologique, 64, 66-68
- Bisexuels, 73
- Blastomycose, 299
- Burkitt (lymphome de), 325
- Cancer(s), 183, 318
bronchiques, 326
- Candida*, 296
- Carcinome hépatocellulaire, 254
- Carte de séjour, 363
- Castelman (maladie de), 325
- Centre
de dépistage anonyme et gratuit
(CDAG), 19, 21, 23, 24, 187, 345, 392
de dépistage et de diagnostic des IST
(CIDDIST), 21, 23, 24
d'hébergement et de réinsertion sociale
(CHRS), 364
- Chimiothérapie antitumorale, 328
- Chlamydia*, 308
- Circoncision, 27
- Circulaire « frontrière », 390
- Cirrhose, 254, 267
- Clostridium difficile*, 310
- Coccidioïdomycose, 298
- Co-infection, 138, 254
- Coleman (technique de), 100
- Compétences, 94
- Complications, 98
hépatiques, 112
neurologiques, 116
osseuses, 114
rénales, 119
- Conditions de vie, 358
- Condylomes, 321, 322
anogénitaux, 308
- Contraception, 74
d'« urgence », 74
- COREVIH, 22, 341, 374, 382, 398, 402
- Counseling*, 346
- Couverture
complémentaire, 362
maladie universelle (CMU), 63
– complémentaire (CMU-C), 63
sociale, 62
- Cryoglobulinémie et VHC, 259
- Cryptococcose, 295
- Cryptosporidiose, 299
- Cytokines, 335
- Cytomegalovirus, 293
- Cytopathie mitochondriale, 260
- Densitométrie osseuse, 114, 115
- Dépistage, 18, 21
- Détenus, 23
co-infection, 277
exposition au risque viral, 355
- Diabète, 109
- Diagnostic, annonce du, 62
- Discriminations, 372
- DMI2, 387
- Dosages plasmatiques, 220
- Droit au séjour, 363
- Dysplasie cervicale, 322

- Échec virologique, 49
- Éducation thérapeutique, 65, 93, 371, 383
- Effets indésirables, 70
- Élastométrie, 258
- Emploi, 359, 366
- Enfants, 173
 - exposition au risque viral, 352
- Enfuvirtide, 213
- Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), 392, 394
- Évaluation des pratiques professionnelles, 346
- Exposition
 - non professionnelle, 344
 - au risque viral, 341

- Femme (suivi chez la), 74
- FHDH, 387
- Fibrates, 106
- Fibromètre®, 257
- Fibroscan®, 257
- Fibrose hépatique, tests non invasifs, 257
- Fibrotest®, 257
- Foyer d'accueil médicalisé (FAM), 364, 365, 392
- Frottis cervical, 320

- Gonocoques, 307
- Grefte rénale, 121
- Grossesse, 136

- Handicap, 368
- Hébergement, 364
 - d'urgence, 364
- Hémodialyse, 214
- Hémoglobine glyquée, 110
- Hépacore®, 257
- Hépatite(s), 254
 - C aiguë, 263
 - C chronique, 263
- Hépatocarcinome, 327
- Herpès, 300
- Histoplasmose, 297
- HIVAN (*HIV associated nephropathy*), 121
- HLA-B57*01
- Hodgkin (maladie de), 325
- Homosexuels, 22, 73
- Hospitalisation
 - à domicile (HAD), 392
 - de jour, 389, 390
- Hypercholestérolémie, 107
- Hyperglycémie, 109
- Hyperlipidémie mixte, 108
- Hyperplasie nodulaire régénérative, 113
- Hypertension artérielle pulmonaire, 121
- Hypertriglycéridémie, 105

- Immunothérapie, 335
- Incapacité, 369
- Incarcération, 345, 372

- Indemnités
 - de chômage, 366
 - journalières, 366, 370
- Indice de masse corporelle, 111
- Infarctus du myocarde, 102
- Infections
 - digestives, 309
 - opportunistes, 328
 - sexuellement transmissibles, 27, 79, 134, 346
- Insécurité, 358
- Insuffisance rénale chronique, 121
- Interactions médicamenteuses, 216
- Interleukine
 - 2, 335
 - 7, 337
- Interruption volontaire de grossesse (IVG), 139
- Isolement, 358
- Isosporose, 299

- Kaposi (maladie de), 323

- LDL-cholestérol, 107
- Leishmaniose, 297
- Lésions cervicales intra-épithéliales (CIN), 321
- Leuco-encéphalite multifocale progressive, 301
- Lipo-atrophie, 98
- Lipohypertrophie, 101
- Lit « halte soins santé », 364
- Logement, 364
 - social, 365
- Lymphogranulomatose vénérienne rectale, 307
- Lymphome(s), 324
 - de Burkitt, 325
 - cérébral primitif, 325
 - malins non hodgkiniens, 324
- Lypodystrophie, 98

- Maintien à domicile, 366
- Maison
 - d'accueil spécialisé (MAS), 364, 365, 392, 394
 - départementale du handicap (MDPH), 364, 366, 368, 394
- Maraviroc, 213, 218
- Médecine de ville, 396
- Médiateur de santé, 371
- Ménopause, 76
- Mesures hygiénodététiques, 65
- Microbicides, 27
- Microsporidiose, 300
- Migrants, 383
- Minimum vieillesse, 370
- Mission d'intérêt général (MIG), 392, 400, 401
 - et d'aide à la contractualisation (MIGAC), 385, 392, 400

- Mycobacterium avium*, 292
 Myélotoxicité, 260
- Neuropathie périphérique, 118
 New-Fill®, 100
 Nicolas-Favre (maladie de), 307
 Nocardiose, 310
 Nourrissons, 177
 Nouveau-nés, 177
- Observance, 71, 93
 chez l'adolescent, 185
 chez l'enfant, 179
- Organisation des soins, 382
 Ostéonécrose aseptique (ONA), 116
 Ostéopénie, 114
 Ostéoporose, 114, 116
- Papillomavirus humains, 308, 319
 Paracoccidioïdomycose, 298
 Pénicilliose, 299
 Pension d'invalidité, 366
 Périmètre abdominal, 111
 Permanence d'accès aux soins de santé (PASS), 363
- Personnes
 étrangères, 362, 383
 originaires d'Afrique subsaharienne, 23
 en situation de précarité, 23
- Pharmacocinétique des antirétroviraux, 211
 Pharmacogénétique des antirétroviraux, 213
- Pharmacologie des antirétroviraux, 211
 Pilules œstroprogestatives
 Pneumocystose, 287
 Pneumonies bactériennes, 308
 Polyneuropathie sensitive distale (PNSD), 118
 Préservatifs, 74
 Prestation(s)
 de compensation du handicap (PCH), 366, 369, 370
 sociales, 366
- Prévalence, 18
 Prévention, 26, 94, 186, 383
 Primo-infection, 202, 247, 347,
 Prise en charge, 384
 retard à la, 20
 Prisons, 345, 372
 Procréation, 132
 Produits de comblement, 99
 Programme interdépartemental d'accompagnement (PRIAC), 394
 Prophylaxie post-exposition, 187
 Protocole de soins (ALD), 361
- Quotient inhibiteur, 211, 249
- Raltégravir, 213
 Reclassement professionnel, 368
 Régularisation des étrangers, 358
- Réseaux de santé, 396
 Résistance du VIH-1, 239
 Ressources, 366
 Restes à charge, 362
 Retard à la prise en charge, 20
 Revenu minimum d'insertion (RMI), 366
Rhodococcus equi, 310
 Risque cardiovasculaire, 101
 Rupture de soins, 371
- Service
 de soins infirmiers à domicile (SSIAD), 392
 des urgences, 345
- Sexualité, 77
 de l'adolescent, 186
- Soins de suite et de réadaptation (SSR), 392, 393
- Sous-types viraux, 226
 Spermicides, 75
Staphylococcus aureus, 310
 Statines, 106
 Stéatohépatite, 260
 Stéatose hépatique, 113
 Stérilet, 75
 Suivi thérapeutique pharmacologique, 220
 Surinfection, 78
 Surveillance 19
 Syndrome
 inflammatoire de restauration immunitaire, 303
 métabolique, 111
- Synthèse annuelle, 66, 390
 Syphilis, 306
- TAM (*thymidine analog mutation*), 239
 Tarification à l'activité (T2A), 388, 394, 400
 Taux d'incapacité, 369
 Technique de Coleman, 100
 Temps partiel thérapeutique, 367
- Test
 de dépistage rapide, 24, 25
 génotypique de résistance, 37, 50, 206
 non invasif de fibrose, 257
 phénotypique, 245
 de résistance, 243
 de tropisme, 242
- Thiazolidinediones, 101
- Toxicité
 hépatique, 112
 mitochondriale, 113, 122, 180
- Toxicomanie intraveineuse, 345
 Toxoplasmose, 287
 Traitement antirétroviral, 32
 pré-exposition, 27
 post-exposition, 341
- Transgenres, 76
 Transmission
 mère-enfant, 154
 risques de, 342
 sexuelle, 344

Travailleur handicapé, 368
 Troubles
 de l'érection, 80
 neurocognitifs, 116
 neuropsychiques, 119
 de la sexualité, 78
 Tuberculose, 288
 Tumeur(s), 318

 Unité
 de consultation et de soins ambulatoires
 (UCSA), 345, 372
 de soins de longue durée (USLD), 370,
 392, 394

 Vaccin
 anti-HPV, 322
 anti-VIH, 27
 thérapeutique, 335

 Vaccinations, 81, 90, 276
 usuelles, 181
 Varicelle-zona, 301
 Vascularite et VHC, 259
 VHB, 254, 269
 VHC, 254
 cryoglobulinémie, 259
 manifestations extrahépatiques, 259
 vascularite, 259
 VHD, 254
 Vieillesse, 370
 prématuré, 123
 VIH-1
 du groupe O, 230
 non-B, 226
 résistance aux antirétroviraux, 239
 VIH-2, 226
 Virus recombinants, 227
 Voyages, 80

Mise en pages
 Nord Compo
 Villeneuve d'Ascq