

# **Rapport 2010**

sous la direction  
du Pr. **Patrick Yeni**

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

Recommandations  
du groupe d'**experts**

*Ce rapport d'experts 2010 fait suite à une lettre de mission adressée par M<sup>me</sup> Roselyne BACHELOT-NARQUIN, ministre de la Santé et des Sports, au professeur Patrick YENI, le 13 novembre 2009.*

*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 (ANRS).*

Ce rapport préliminaire peut également être consulté sur le site :

**[www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)**

«En application de la loi du 11 mars 1957 (art. 41) et du code de la propriété intellectuelle du 1<sup>er</sup> juillet 1992, complétés par la loi du 3 janvier 1995, toute reproduction partielle ou totale à usage collectif de la présente publication est strictement interdite sans autorisation expresse de l'éditeur.

Il est rappelé à cet égard que l'usage abusif et collectif de la photocopie met en danger l'équilibre économique des circuits du livre.»

© Direction de l'information légale et administrative, Paris, 2010

DF : 5RO20600

ISBN : 978-2-11-008038-7



*Ministère de la Santé, et des Sports*

*Le Ministre*

CABJ ED/PO D-09-2563

*Paris, le* 13 NOV. 2009

*Dear* Monsieur le professeur,

Vous avez accepté de diriger le rapport du groupe d'experts sur la prise en charge médicale de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dont la prochaine parution est prévue pour l'année 2010 et je vous en remercie chaleureusement. La mission de ce groupe est d'actualiser les recommandations de la prise en charge des personnes vivant avec le VIH.

Les rapports précédents, toujours de grande qualité, ont été largement diffusés et constituent une référence nationale pour l'ensemble des professionnels de santé concernés par l'infection par le VIH ainsi que pour les usagers du système de santé.

Depuis sa dernière édition datant de 2008, l'évolution des modes de prise en charge et les avancées thérapeutiques, rendent nécessaires une réactualisation de ces recommandations, qui devront intégrer, notamment, les avis du conseil national sur le sida (CNS) portant sur le traitement antirétroviral comme outil de prévention, de la haute autorité de santé (HAS) sur les stratégies de dépistage du VIH et de la mission Lert-Pialoux sur les nouvelles méthodes de prévention.

Je souhaite que ce rapport puisse être publié pour la conférence internationale sur le sida qui se tiendra à Vienne en juillet 2010.

En vous remerciant de votre concours, je vous prie de croire, monsieur, à l'expression de ma considération distinguée *et de mon cordial souvenir.*

Roselyne BACHELOT-NARQUIN

Mr le Professeur Patrick Yeni  
CHU Bichat- Claude Bernard  
46 rue Henri Huchard  
75018 Paris

# 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*

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
Geneviève CHÊNE	INSERM U897 et université Bordeaux-2, CHU de Bordeaux
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM U943, université Pierre-et-Marie-Curie, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Hugues FISCHER <sup>1</sup>	TRT-5, Act Up-Paris, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Bruno HOEN	CHU de Besançon
Christine KATLAMA	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Marianne L'HÉNAFF <sup>1</sup>	TRT-5, ARCAT, Paris
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris
Christophe MICHON	Direction générale de la santé, Paris
Jean-Michel MOLINA	CHU Saint-Louis, Paris
Nathalie MORGENSZTEJN	AFSSAPS, Saint-Denis
Philippe MORLAT	CHU de Bordeaux
François RAFFI	CHU de Nantes
Jacques REYNES	CHU de Montpellier
Christine ROUZIUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Willy ROZENBAUM	CHU Saint-Louis, Paris
Pierre THIBAUT	médecin généraliste, Bordeaux
Yazdan YAZDANPANA	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 D. COSTAGLIOLA, U943 INSERM  
et université Pierre-et-Marie-Curie, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris*

- F. BONNET, U897 INSERM et université Bordeaux-2, CHU de Bordeaux
- F. BOURDILLON, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
- D. SALMON-CÉRON, CHU Cochin, Paris
- G. CHÊNE, U897 INSERM et université Bordeaux-2, CHU de Bordeaux
- F. PILORGE, TRT-5, AIDES, Pantin
- C. SEMAILLE, InVS, Saint-Maurice

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

*Sous la direction du professeur W. ROZENBAUM, CHU Saint-Louis,  
Paris*

- F. BOURDILLON, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
- F. BRUN-VÉZINET, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris
- E. CHATEAU, Act Up-Paris, Paris
- E. COOK, TRT-5, AIDES, Montpellier
- D. COSTAGLIOLA, U943 INSERM et université Pierre-et-Marie-Curie, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
- F. DELATOUR, DGS, Paris
- M. DIXNEUF, Sidaction, Paris
- S. LE VU, InVS, Saint-Maurice
- N. LYDIE, INPES
- T. TROUSSIER, DGS, Paris

## Groupe «Traitement antirétroviral»

*Sous la direction du professeur B. HOEN, CHU de Besançon*

- F. BRUN-VÉZINET, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris
- V. CALVEZ, U943 INSERM et université Pierre-et-Marie-Curie, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
- M.-L. CHAIX, CHU Necker-Enfants malades, Paris
- G. CHÊNE, U897 INSERM et université Bordeaux-2, CHU de Bordeaux
- M. KORZEC, TRT-5, Sida info service, Paris
- C. KATLAMA U943 INSERM et université Pierre-et-Marie-Curie, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
- Y. LEVY, CHU Henri-Mondor, Créteil
- M. L'HÉNAFF, TRT-5, 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  
D. SALMON-CÉRON, CHU Cochin, Paris  
Y. YAZDANPANAHA, CHU de Tourcoing

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

*Sous la direction du professeur J. REYNES, CHU de Montpellier*

C. DAMIEN, TRT-5, Actif santé Montpellier  
X. DUVAL, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris  
A. FREIRE-MARESCA, TRT-5, ARCAT, Paris  
I. HEARD, U943 INSERM et université Pierre-et-Marie-Curie, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris  
O. LAUNAY, CHU Cochin, Paris  
M.-P. LECLERC, AIDES, Bordeaux  
H. M'GHAFRI, TRT-5, AIDES, Pantin  
I. POIZOT-MARTIN, CHU Sainte-Marguerite, Marseille  
A. SIMON, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris  
B. SPIRE, UMR 912 INSERM IRD université Aix-Marseille, AIDES, Marseille  
C. ROUZIOUX, CHU Necker-Enfants malades  
P. THIBAUT, Médecin généraliste, Bordeaux  
N. WIRTH, CHU Brabois, Nancy

## **Groupe « Complications associées au VIH et aux traitements antirétroviraux »**

*Sous la direction du professeur C. KATLAMA, U943 INSERM et université Pierre-et-Marie-Curie, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris*

F. BOCCARA, UMRS 938 INSERM et université Pierre-et-Marie-Curie, CHU Saint-Antoine, Paris  
J. CAPEAU, UMRS 938 INSERM et université Pierre-et-Marie-Curie, CHU Saint-Antoine, Paris  
D. COSTAGLIOLA, U943 INSERM et université Pierre-et-Marie-Curie, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris  
J. GASNAULT, CHU de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre  
P. GIRAL, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris  
C. ISNARD BAGNIS, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris  
M. KORZEC, TRT-5, Sida info service, Paris  
P. LECLERCQ, CHU de Grenoble  
M. L'HÉNAFF, TRT-5, ARCAT, Paris  
I. POIZOT-MARTIN, CHU Sainte-Marguerite, Marseille  
S. ROZENBERG, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris  
M.-A. VALANTIN, U943 INSERM et université Pierre-et-Marie-Curie, 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 professeur 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  
S. EPELBOIN, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris  
A. FAYE, CHU Robert-Debré, Paris  
V. JEANTILS, CHU Jean-Verdier, Bondy  
M. LERUEZ, CHU Necker-Enfants malades, Paris  
A.-G. MARCELLIN, U943 INSERM et université Pierre-et-Marie-Curie, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris  
S. MATHERON, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris  
J. OHL, CHU de Strasbourg  
F. PILORGE, TRT-5, 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, U943 INSERM et université Pierre-et-Marie-Curie, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris  
J. WARSZAWSKI, INSERM U 1022, Le Kremlin-Bicêtre

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

***Sous la direction du professeur S. BLANCHE, CHU Necker-Enfants malades, Paris***

M.-L. BRIVAL, CHU Cochin-Port-Royal, 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. FIRTION, 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, TRT-5, 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. TROCMÉ, CHU Necker-Enfants malades, Paris  
J. WARSZAWSKI, INSERM U 1022, Le Kremlin-Bicêtre

## **Groupe «Primo-infection par le VIH»**

***Sous la direction du professeur C. GOUJARD, CHU Bicêtre, INSERM U1022, Le Kremlin-Bicêtre***

- A. CHÉRET, CH de Toulon
- C. LASCOUX-COMBES, CHU Saint-Louis, Paris
- A. LEVY, CDAG, CHU Antoine-Béclère, Clamart
- A. LE PALEC, TRT-5, Sida info service, Paris
- L. MEYER, INSERM U1022, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
- L. MORAND-JOUBERT, U943 INSERM et université Pierre-et-Marie-Curie, CHU Saint-Antoine, Paris
- J. PACANOWSKI, CHU Saint Antoine, Paris
- E. RAYESS, TRT-5, Actions-Traitements, Paris
- C. ROUZIOUX, CHU Necker-Enfants malades, Paris
- A. VENET, INSERM U1002, Le Kremlin-Bicêtre

## **Groupe «Pharmacologie des antirétroviraux»**

***Sous la direction du docteur A.-M. TABURET, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre***

- R. GARRAFFO, CHU de Nice
- C. LE GUELLEC, CHU de Tours
- J.-L. MEYNARD, CHU de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
- G. PEYTAVIN, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris
- C. SOLAS, CHU de Marseille
- C. TAERON, ARCAT, Paris
- J.-M. TRELUYER, groupe hospitalier Cochin-Saint-Vincent-de-Paul, Paris et le «groupe de travail pharmacologie de l'ANRS»

## **Groupe «Résistance du VIH-1»**

***Sous la direction du professeur F. BRUN-VÉZINET, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris***

- V. CALVEZ, U943 INSERM et université Pierre-et-Marie-Curie, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
- M.-L. CHAIX, CHU Necker-Enfants malades, Paris
- D. COSTAGLIOLA, U943 INSERM et université Pierre-et-Marie-Curie, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
- D. DESCAMPS, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris
- J. IZOPET, CHU de Toulouse
- A.-G. MARCELIN, U943 INSERM et université Pierre-et-Marie-Curie, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
- B. MASQUELIER, CHU de Bordeaux
- S. MATHERON, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris
- M. MOLINA, TRT-5, Act Up-Paris, Paris
- G. PEYTAVIN, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris
- F. RAFFI, CHU de Nantes
- C. ROUZIOUX, CHU Necker-Enfants malades, 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 professeur 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  
H. FISCHER, TRT-5, Act Up-Paris, Paris  
J.-C. PLANTIER, CHU de Rouen  
F. SIMON, CHU Saint-Louis, Paris

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

***Sous la direction du professeur M. BOURLIÈRE, CHU de Marseille***

Y. BENHAMOU, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris  
P. CACOUB, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris  
M. KORZEC, TRT-5, Sida info service, Paris  
H. FONTAINE, CHU Necker-Enfants malades, Paris  
M. L'HÉNAFF, TRT-5, ARCAT, Paris  
S. PERON, TRT-5, Act Up-Paris, Paris  
G. PIALOUX, CHU Tenon, Paris  
L. PIROTH, CHU de Dijon  
P. SOGNI, CHU Cochin, Paris  
P. THIBAUT, médecin généraliste, Bordeaux  
Y. YAZDANPANAHI, CHU de Tourcoing

## **Groupe « Infections chez les personnes infectées par le VIH »**

***Sous la direction du professeur P. MORLAT, CHU de Bordeaux***

O. BOUCHAUD, CHU Avicenne, Bobigny  
E. BOUVET, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris  
G. BRETON, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris  
G. CHÊNE, U897 INSERM et université Bordeaux-2, CHU de Bordeaux  
D. COSTAGLIOLA, U943 INSERM – université Pierre-et-Marie-Curie, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris  
N. DUPIN, CHU Tarnier, Paris  
J. GASNAULT, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre,  
M. L'HÉNAFF, TRT-5, ARCAT, Paris  
O. LORTHOLARY, CHU Necker-Enfants malades, Paris  
S. MATHERON, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris

T. MAY, CHU de Nancy  
B. MILPIED, CHU de Bordeaux  
J.-M. MOLINA, CHU Saint-Louis, Paris  
D. SALMON, CHU Cochin, Paris  
P. THIBAUT, médecin généraliste, Bordeaux  
Y. YAZDANPANAHA, CHU de Tourcoing

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

*Sous la direction du professeur P. MORLAT, CHU de Bordeaux*

L. ABRAMOWITZ, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris  
Y. BENHAMOU, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris  
F. BONNET, U897 INSERM et université Bordeaux-2, CHU de Bordeaux  
F. BOUÉ, CHU Antoine-Béclère, Clamart  
M. BOURLIÈRE, CHU Saint-Joseph, Marseille  
J. CADRANEL, CHU Tenon, Paris  
D. COSTAGLIOLA, U943 INSERM et université Pierre-et-Marie-Curie, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris  
I. HEARD, U943 INSERM et université Pierre-et-Marie-Curie, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris  
A. LAVOLE, CHU Tenon, Paris  
Y. LEVY, CHU Henri-Mondor, Créteil  
M. L'HÉNAFF, TRT-5, ARCAT, Paris  
L. MANDELBROT, CHU Louis-Mourier, Colombes  
E. OKSENHENDLER, CHU Saint-Louis, Paris  
C. PIKETTY, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris  
J.-P. SPANO, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris  
A.-M. TABURET, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre  
P. THIBAUT, médecin généraliste, Bordeaux

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

*Sous la direction du professeur É. 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  
C. FOURMEAU, AIDES, Lille  
A. LE PALEC, TRT-5, Sida info service, Paris  
F. LOT, InVS, Saint-Maurice  
M. OHAYON, Sida info service, Paris  
C. RABAUD, CHU de Nancy  
G. THOMAS, Act Up-Paris, Paris

## **Groupe « Conditions de vie pour un succès thérapeutique »**

***Sous la direction du docteur C. BARBIER, médecin inspecteur de santé publique, DGS, Paris, et de H. FISCHER, TRT-5, Act Up-Paris, Paris***

M. ANDREOS, FNH VIH et autres pathologies, Paris  
M. BRUN, CPAM 92  
A. CARRON, CHU Saint-Antoine, Paris  
C. DAMIEN, TRT-5, Actif Santé, Montpellier  
K. DANIAULT, DGS, Paris  
B. DE GOER, CH de Chambéry  
J. FARINA-CUSSAC, Sida info service, Paris  
S. FOURAN PERALTA, Sidaction, Paris  
P. GILBERT, CNSA, Paris  
A. GUÉRIN, ARCAT, Paris  
M. GUEZENNEC, CPAM 92  
M. KIRSTETTER, médecin généraliste, Paris  
P. LARCHER, DGCS, Paris  
F. LERT, INSERM UMRS 1018, Villejuif  
D. MAILLE, TRT-5, COMEDE, Le Kremlin-Bicêtre  
L. PETERSEL, Act Up-Paris, Paris  
G. SANCHEZ, Act Up-Paris, Paris  
A. TOULLIER, AIDES, Pantin

## **Groupe « Organisation des soins et infection par le VIH »**

***Sous la direction du docteur F. BOURDILLON, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris***

J.-P. AUBERT, médecin généraliste, Paris  
F. BARBIER, AIDES, Paris  
C. BARBIER, DRASSIF, Paris  
L. BENTZ, COREVIH PACA Est, Nice  
K. CHEMLAL, UCSA, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris  
A. FETTER, ARS de Lorraine  
J. GASNAULT, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre  
D. LACOSTE, CHU de Bordeaux  
J.-P. LE BESNERAIS, CH Delafontaine, Saint-Denis  
M. LE MOAL, DGOS, Paris  
C. MICHON, DGS, Paris  
G. MOLINIER, TRT-5, Act Up-Sud-Ouest, Toulouse  
W. ROZENBAUM, CHU Saint-Louis, Paris  
E. MORTIER, CHU Louis-Mourier, Colombes  
A. SIMON, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris  
P. THIBAUT, médecin généraliste, Bordeaux  
Y. YAZDANPANAHI, CHU de Tourcoing

## **Groupe de relecture et de synthèse**

***Sous la direction du professeur P. YENI, CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris***

F. BOURDILLON, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris

C. GOUJARD, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

B. HOEN, CHU de Besançon

M. L'HÉNAFF, TRT-5, ARCAT, Paris

C. MICHON, DGS, Paris

P. MORLAT, CHU de Bordeaux

C. ROUZIOUX, CHU Necker-Enfants malades, Paris

Avec le soutien technique de : J. Bernard, ANRS ; N. Bouché, DGS ; M.-C. Divay, CHU Bichat-Claude-Bernard ; S. Pottez, CHU Bicêtre.

*La méthodologie de travail du groupe d'experts est précisée en annexe à la fin de cet ouvrage (p. 410).*

*Les déclarations de conflits d'intérêt des membres du groupe d'experts pour 2008-2010 sont précisées en annexe à la fin de cet ouvrage (p. 411-414).*

# Abréviations

AAH	Allocation adulte handicapé
ACT	Appartement de coordination thérapeutique
AEV	Accident exposant au risque de transmission virale
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé
ALD	Affection de longue durée
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
ARS	Agence régionale de santé
ARV	Antirétroviral
ASC	Aire sous la courbe
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
CAF	Caisse d'allocations familiales
CCAS	Centre communal d'action sociale
CDAG	Centre de dépistage anonyme et gratuit
CDC	<i>Center for Disease Control</i>
CECOS	Centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humain
CHRS	Centre d'hébergement et de réinsertion sociale
CIDDIST	Centre d'information, de dépistage et de diagnostic des infections sexuellement transmissibles
CMU	Couverture maladie universelle
CMU-C	Couverture maladie universelle complémentaire
CMV	Cytomégalovirus
CNAM	Caisse nationale d'assurance-maladie
CNR	Centre national de référence
CNS	Conseil national du Sida
COREVIH	Comité de coordination régionale de la lutte contre le virus de l'immunodéficience humaine
CPAM	Caisse primaire d'assurance-maladie
CSHPF	Conseil supérieur d'hygiène publique de France
CSST	Centre spécialisé de soins aux toxicomanes
CV	Charge virale
CYP	Cytochrome P
DDASS	Direction départementale des affaires sanitaires et sociales
DFA	Département français d'Amérique
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DGS	Direction générale de la santé
DGOS	Direction générale de l'organisation des soins
DMO	Densité minérale osseuse
DO	Déclaration obligatoire
EAL	Exploration des anomalies lipidiques

EHPAD	Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
EPF	Enquête périnatale française
EPO	Érythropoïétine
ETP	Éducation thérapeutique du patient
FAM	Foyer d'accueil médicalisé
FHDH	Base de données hospitalière française sur l'infection par le VIH (ex-DMI)
FIV	Fécondation <i>in vitro</i>
FSUV	Fonds pour les soins urgents et vitaux
GHS	Groupe homogène de séjour
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute Autorité de santé
HPV	Papillomavirus humain
HSH	Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes
HSV	Virus <i>Herpes simplex</i>
HTA	Hypertension artérielle
ICSI	Injection de spermatozoïde intracytoplasmique
IF	Inhibiteur de fusion
IFN	Interféron
IMC	Indice de masse corporelle
IMT	Épaisseur intima-média
INI	Inhibiteur de l'intégrase
INNTI	Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
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
IRA	Insuffisance rénale aiguë
IRIS	Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IST	Infection sexuellement transmissible
IVG	Interruption volontaire de grossesse
LEMP	Leuco-encéphalite multifocale progressive
LGBT	Lesbiennes, gays, bi- et transgenres
LGV	Lymphogranulomatose vénérienne
LNH	Lymphome non hodgkinien
MAC	<i>Mycobacterium avium complex</i> (mycobactéries atypiques du complexe aviaire)
MAD	Maintien à domicile
MAS	Maison d'accueil spécialisée
MDPH	Maison départementale du handicap
MMS	<i>Mini-Mental-Status</i>
MRC	Maladie rénale chronique
OMS	Organisation mondiale de la santé
PASS	Permanence d'accès aux soins de santé

PBH	Ponction biopsie hépatique
PCH	Prestation compensatrice du handicap
PI	Pension invalidité
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
PTME	Prévention de la transmission materno-fœtale
PVVIH	Personne vivant avec le VIH
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RSA	Revenu de solidarité active
SAMETH	Service d'appui au maintien dans l'emploi des travailleurs handicapés
SAMSAH	Service d'accompagnement médico-social pour adultes handicapés
SAVS	Service d'aide à la vie
SFLS	Société française de lutte contre le Sida
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquis
SPILF	Société de pathologie infectieuse de langue française
SSIAD	Service de soins infirmiers à domicile
SSR	Soins de suite et de réadaptation
T2A	Tarifification à l'activité
TAM	<i>Thymidin Analogue Mutation</i>
TDM	Tomodensitométrie
TDR	Test de dépistage rapide
TI	Transcriptase inverse
TME	Transmission mère-enfant
TPE	Traitement postexposition
UCSA	Unité de consultation et de soins ambulatoires (établissement pénitentiaire)
UDI	Utilisateurs de drogue par voie intraveineuse
USHI	Unités sécurisées hospitalières interrégionales
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



# Sommaire

<b>Groupe des experts</b>	
«Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH» .....	4
<b>Participants aux groupes thématiques</b> .....	5
<b>Abréviations</b> .....	13
<b>1. Introduction</b> .....	21
<b>2. Gradation des recommandations et niveaux de preuve</b> .....	23
<b>3. Épidémiologie de l'infection à VIH</b> .....	24
Les données d'épidémiologie descriptive en France en 2010 .....	24
Conclusion.....	33
Points forts et recommandations .....	33
<b>4. Dépistage et nouvelles stratégies de prévention de la transmission du VIH</b> ..	35
Le dépistage .....	36
Nouvelles approches de prévention .....	42
Points forts et recommandations .....	47
<b>5. Traitement antirétroviral</b> .....	52
Introduction.....	52
Objectifs du traitement antirétroviral .....	52
Quand débiter un traitement antirétroviral ? .....	53
Par quel traitement antirétroviral faut-il commencer ? .....	56
Prise en charge des situations d'échec virologique.....	63
Gestion d'un traitement virologiquement efficace.....	68
Points forts et recommandations .....	73
<b>6. Suivi et accompagnement médical de l'adulte infecté par le VIH</b> .....	81
Prise en charge initiale.....	82
Organisation du suivi.....	84
Traitement antirétroviral : mise en place, surveillance et soutien à l'observance.....	87
Particularités liées à l'orientation sexuelle et au genre .....	92
Sexualité et prévention .....	96
Voyages et vaccinations.....	99
Points forts et recommandations .....	103
Annexe 1. Traitements pharmacologiques de la dépendance tabagique .....	109
Annexe 2. Tableau des recommandations vaccinales spécifiques pour les personnes infectées par le VIH .....	110
<b>7. Complications associées au VIH et aux traitements antirétroviraux</b> .....	112
Anomalies de la répartition des graisses.....	112
Risque cardio-vasculaire et métabolique.....	117
Anomalies lipidiques .....	120
Anomalies glucidiques et syndrome métabolique .....	123
Complications hépatiques.....	127
Complications osseuses.....	129

Complications neurologiques .....	132
Complications rénales.....	135
Autres complications .....	137
Points forts et recommandations .....	139
Annexe. Une batterie courte de dépistage des troubles cognitifs.....	144
<b>8. Procréation et infection par le VIH.....</b>	<b>147</b>
Introduction.....	147
Désir d'enfant.....	147
Assistance médicale à la procréation (AMP).....	151
Place de la procréation naturelle.....	156
Dépistage du VIH et procréation dans la population générale.....	158
Grossesse.....	160
Prise en charge du nouveau-né d'une mère infectée par le VIH.....	173
Points forts et recommandations .....	180
<b>9. Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH.....</b>	<b>186</b>
Introduction.....	186
Stratégies d'utilisation des antirétroviraux chez l'enfant et suivi des enfants infectés par le VIH.....	188
Vaccinations usuelles et prophylaxie des infections bactériennes et opportunistes.....	194
Les co-infections VHB, VHC.....	195
Les cancers.....	196
Les troubles psychologiques de l'enfant et les facteurs de vulnérabilité.....	196
Annonce de la séropositivité VIH à l'enfant, information de l'entourage et fratrie.....	197
L'adolescent infecté par le VIH.....	198
Points forts et recommandations .....	201
Annexe 1. Les différentes molécules utilisables chez l'enfant. Formes galéniques, statut AMM, doses (juin 2010).....	205
Annexe 2. Classification 1994 de sévérité clinique et immunologique de l'infection par le VIH de l'enfant (CDC, <i>Centers for Disease Control</i> ).....	207
Annexe 3. Spécificités pédiatriques des accidents d'exposition au risque viral (AEV).....	208
<b>10. Primo-infection par le VIH.....</b>	<b>211</b>
Épidémiologie des infections récentes.....	211
Pourquoi améliorer encore le dépistage dès la primo-infection?.....	211
Comment cibler le diagnostic précoce?.....	213
Quand évoquer une primo-infection à VIH?.....	213
Épidémiologie virologique.....	215
Faut-il proposer un traitement ARV dès la primo-infection?.....	215
Modalités de traitement.....	217
Points forts et recommandations .....	219
<b>11. Pharmacologie des antirétroviraux.....</b>	<b>222</b>
Pharmacocinétique des antirétroviraux.....	222
Rappels sur les interactions médicamenteuses.....	227
Indications des dosages plasmatiques d'antirétroviraux.....	231
Points forts et recommandations .....	234
<b>12. Infections par les sous-types non-B de VIH-1, VIH-1 groupe O et VIH-2.....</b>	<b>238</b>
Infections par VIH-1 du groupe M de sous-types non-B.....	239
Infections par VIH-1 du groupe O.....	241

Infections par VIH-2.....	242
Doubles séropositivités VIH1/VIH-2.....	246
Points forts et recommandations .....	246
<b>13. Résistance aux antirétroviraux.....</b>	<b>251</b>
Mécanismes de la résistance.....	251
Tests de résistance.....	255
Résistance et VIH-1 de sous-types «non-B».....	257
Résistance et populations virales minoritaires.....	258
Épidémiologie de la résistance aux antirétroviraux .....	258
Indications des tests génotypiques de résistance.....	260
Études en cours.....	261
Points forts et recommandations .....	261
<b>14. Co-infections par les virus des hépatites .....</b>	<b>265</b>
Co-infection VIH-VHC.....	265
Co-infection VIH-VHB.....	281
Vaccinations .....	288
Infection VIH et hépatite E.....	289
Cas particulier des co-infections chez les personnes détenues .....	289
Points forts et recommandations .....	290
Annexe 1. Schéma d'administration de l'érythropoïétine.....	296
Annexe 2. Score de Child Pugh.....	297
Annexe 3. Effets indésirables de l'interféron pégylé et de la ribavirine et modalités de prise en charge.....	297
<b>15. Infections .....</b>	<b>299</b>
Pneumocystose et toxoplasmose.....	299
Tuberculose .....	301
Infections à <i>Mycobacterium avium</i> .....	305
Infections à cytomégalovirus .....	306
Cryptococcose .....	308
Infections à <i>Candida</i> .....	309
Leishmaniose viscérale .....	311
Mycoses endémiques .....	311
Parasitoses intestinales.....	313
Infections à <i>Herpes viridae</i> .....	314
Leuco-encéphalite multifocale progressive .....	315
Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS).....	316
Infections sexuellement transmissibles.....	320
Infections bactériennes.....	322
Grippe .....	324
Points forts et recommandations .....	325
<b>16. Tumeurs.....</b>	<b>331</b>
Épidémiologie.....	331
Infections à papillomavirus humain (HPV) .....	333
Maladie de Kaposi .....	336
Lymphomes .....	337
Maladie de Castleman.....	339
Cancers viscéraux non classant.....	340

Chimiothérapie et traitement antirétroviral.....	342
Points forts et recommandations .....	345
<b>17. Prise en charge des situations d'exposition au risque viral chez l'adulte .....</b>	<b>350</b>
Le dispositif de prise en charge et son évaluation .....	350
Le traitement postexposition (TPE).....	352
Le suivi après-AEV (tableau 2).....	355
Points forts et recommandations .....	356
Annexe 1. Principales données épidémiologiques concernant les risques de transmission virale susceptibles de donner lieu à la prescription d'une prophylaxie antirétrovirale postexposition au VIH .....	360
<b>18. Conditions de vie pour un succès thérapeutique .....</b>	<b>363</b>
Conditions de vie des séropositifs .....	363
Outils et dispositifs.....	364
Points forts et recommandations .....	379
Annexe 1. Logement et hébergement .....	381
Annexe 2. Emploi, ressources, prestations sociales.....	383
<b>19. Organisation des soins .....</b>	<b>386</b>
Les COREVIH .....	386
L'activité hospitalière .....	390
Filières d'aval.....	396
Prise en charge extra-hospitalière.....	401
Recommandations .....	405
Annexe 1. COREVIH : cadre réglementaire .....	407
Annexe 2. Tarification particulière des actes de consultations.....	408
<b>Annexe 1</b>	
<b>Méthodologie de la rédaction et de la diffusion du présent rapport .....</b>	<b>410</b>
<b>Annexe 2</b>	
<b>Déclaration de conflits d'intérêt des membres du groupe d'experts et des responsables de chapitres pour 2008-2010 .....</b>	<b>411</b>
<b>Index .....</b>	<b>415</b>

# 1 Introduction

L'édition précédente du rapport en 2008 s'alarmait de la vigueur persistante de l'épidémie d'infection à VIH en France et alertait sur la nécessité d'adapter les stratégies de dépistage et de prévention à cette réalité. En 2010, alors que 150 000 personnes sont infectées par le VIH en France, cette question reste d'actualité puisqu'il ne semble pas y avoir de diminution du nombre de nouvelles contaminations (7 000 à 8 000 par an), et il est inquiétant de constater que l'incidence de l'infection atteint 1 % chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, population dans laquelle le nombre de nouvelles contaminations est le plus élevé. Il est donc essentiel de repenser les stratégies de mise en œuvre et de communication sur la prévention de la transmission de l'infection, et de promouvoir le concept de prévention combinée, ne se limitant plus aux modifications de comportement (en particulier l'utilisation du préservatif) et associant le dépistage et le traitement antirétroviral aux outils traditionnels de prévention.

Le dépistage et le traitement sont, en effet, des outils de prévention à part entière : on estime que 50 000 personnes ignorent leur infection en France, alors qu'elles peuvent transmettre le VIH, en particulier par voie sexuelle ; or, la connaissance de l'infection permet de diminuer les risques de transmission du virus grâce à des modifications de comportement et au traitement antirétroviral.

Améliorer le dépistage permettrait aussi d'éviter le retard à la prise en charge et au traitement : la moitié des personnes infectées reçoivent un traitement trop tardivement, essentiellement parce qu'elles ignorent leur statut VIH. Il est donc nécessaire de mettre en application les recommandations de la HAS pour un dépistage élargi à la population générale, qui semble coût-efficace, et dont les conditions de déploiement pourraient tenir compte des particularités régionales. À cela doit s'associer un dépistage répété dans les populations exposées. Les progrès nécessaires dans les domaines de la prévention et du dépistage exigent l'expression d'une volonté politique forte.

Un autre changement notable dans les recommandations émises en 2010 concerne le traitement antirétroviral. Le choix des médicaments s'est affiné, avec la mise à disposition de nouveaux médicaments et de nouvelles informations sur les médicaments déjà sur le marché. Mais le changement le plus marquant concerne l'élargissement des indications de mise au traitement, qui doit être dorénavant proposé à tout patient ayant un nombre de lymphocytes CD4 < 500/mm<sup>3</sup>. Dans certaines conditions, y compris le souhait de réduire le risque de transmission du VIH au partenaire sexuel, le traitement peut être envisagé chez des patients ayant un nombre normal de lymphocytes CD4. Ce changement résulte de la prise en compte de données scientifiques concernant l'épidémiologie des complications (hors Sida) de l'infection par le VIH, et la physiopathologie de l'infection. Toutefois, pour qu'une telle recommandation puisse être appliquée en pratique, il faut élargir le dépistage, comme évoqué plus haut, car 30 % seulement des personnes infectées par le VIH sont actuellement prises en charge à l'hôpital alors qu'elles ont un taux encore normal de lymphocytes CD4 avant la mise au traitement. Il est à noter que l'élargissement des indications thérapeutiques est également observé en pédiatrie. Une augmentation significative du nombre de patients pris en charge, déjà de 4 % par an, devrait résulter de cette politique ; il faudra donc veiller, en parallèle, à adapter la capacité de prise en charge dans le système de soins.

Déjà relevée en 2008, la diminution de la fréquence des hospitalisations des patients infectés par le VIH se poursuit, reflet de l'efficacité des traitements actuels, et les pathologies définissant le Sida représentent moins de 10 % des motifs d'hospitalisation. On observe aujourd'hui, en effet, une large diversification des maladies dont souffrent les patients infectés par le VIH, en particulier tumorales, hépatiques, cardio-vasculaires, infectieuses et psychiatriques, conséquences de l'infection par le VIH elle-même ou de son traitement. Ainsi, si l'état de santé des patients s'est globalement amélioré, leur prise en charge se complexifie, nécessitant le recours à des spécialités de nombreuses disciplines pour prévenir ou traiter les complications. Les COREVIH, instances régionales de coordination de la lutte contre le VIH, doivent s'assurer que l'offre de soins permet cette multidisciplinarité de la prise en charge sur leur territoire. De même, les autorités de tutelle devraient améliorer la valorisation de cette prise en charge complexe et diversifiée, à mi-chemin entre la consultation et l'hospitalisation de jour. Compte tenu de la diversité des pathologies à prendre en charge, contemporaine de l'efficacité et de la simplification des traitements, la place des médecins de ville dans le dispositif de prise en charge devrait d'ailleurs logiquement croître, à condition de modifier, pour certains médecins impliqués dans la prise en charge de cette maladie, les conditions réglementaires restrictives du renouvellement et de la modification des antirétroviraux.

La vitalité non démentie de la recherche dans le domaine de l'infection par le VIH (recherche clinique sous l'égide, notamment, de l'ANRS en France, recherche de l'industrie pharmaceutique pour la mise au point de nouveaux médicaments) montre à la fois que des progrès restent à accomplir mais aussi que les connaissances dans ce domaine évoluent continuellement. C'était le rôle du groupe d'experts de résumer ces connaissances et de les mettre en perspective pour optimiser la prise en charge des patients. Je les remercie tous chaleureusement de leur implication dans cette démarche.

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 ci-dessous.

### 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

### Niveau de preuve : type de données utilisées dans les recommandations

Échelle	Définition
I a, b	Au moins 1 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 à VIH

La description de l'épidémiologie de l'infection par le VIH repose en France sur plusieurs sources de données. Les principales données présentées ici sont celles de 2008. La France dispose actuellement d'un bon dispositif de collecte et d'interprétation des données épidémiologiques pour décrire les personnes atteintes et les manifestations de leur maladie. Des données épidémiologiques complémentaires sont présentées dans certains chapitres du rapport (primo-infection, dépistage de l'infection VIH, co-infections par le VHC et le VHB, complications, tumeurs, résistance aux antirétroviraux, infections par les sous-types VIH-1 non-B et VIH-2). Ce chapitre a pour objectif d'aider à l'estimation des besoins en soins et de leur évolution au niveau national.

### Les données d'épidémiologie descriptive en France en 2010

#### *7 000 à 8 000 nouvelles contaminations par an (ANRS AC23, InVS, INSERM)*

En 2009, dans le cadre de l'AC23 de l'ANRS (Dynamique des épidémies VIH, VHC et VHB), deux nouvelles méthodes d'estimation de l'incidence de l'infection à VIH ont été adaptées à la situation française par l'InVS et par l'INSERM.

La méthode utilisée par l'InVS [1], développée par les CDCs, est fondée sur les résultats du test d'infection récente qui permet d'identifier biologiquement les personnes infectées récemment – en moyenne depuis moins de 6 mois – parmi les personnes nouvellement diagnostiquées. Le modèle utilisé tient compte des antécédents de dépistage et du stade clinique déclarés au moment du diagnostic. Il fournit des estimations du nombre de nouvelles contaminations en France entre 2003 et 2008, pour six groupes de population : hommes et femmes hétérosexuels de nationalité française, hommes et femmes hétérosexuels de nationalité étrangère, hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) et usagers de drogue par voie intraveineuse (UDI). Le modèle d'estimation de l'incidence est calculé sous les hypothèses d'indépendance entre contamination et recours au dépistage, et de stabilité des comportements de dépistage au cours du temps. Les taux d'incidence sont calculés en rapportant les nombres estimés de nouvelles contaminations aux effectifs des groupes de population. Ces effectifs sont estimés en combinant les données de l'INSEE pour la population en France de 18 à 69 ans, de l'enquête « Contexte de la sexualité en France » (INSERM-INED, 2008) pour les pratiques sexuelles et de l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT) pour la prévalence de l'usage de drogue par voie intraveineuse. De manière générale, les données d'enquêtes déclaratives de certaines pratiques socialement dévalorisées, comme les rapports homosexuels ou l'usage de drogue, fournissent des estimations minimales. Les effectifs associés tendent donc à surestimer les taux d'incidence. Par ailleurs, les données disponibles n'ont pas permis d'estimer les effectifs de la population étrangère selon le facteur de risque. Cela a conduit à considérer que la population étrangère est exclusivement hétérosexuelle, ce qui tend à sous-estimer les taux d'incidence dans les autres groupes de transmission.

La méthode utilisée par l'INSERM [2] est fondée sur une modification de la méthode du rétrocalcul qui consiste à estimer le nombre des nouvelles infections en combinant les données des nouveaux diagnostics VIH avec la distribution de la durée entre l'infection et le premier diagnostic VIH. Cette distribution dépend à la fois de la période d'incubation naturelle du Sida (supposée connue) pour les personnes diagnostiquées au stade Sida et du délai entre l'infection et le premier test de dépistage VIH positif en séparant les individus diagnostiqués au stade de la primo-infection (délai de moins de 6 mois) et les autres (dont la période d'incubation est inconnue). Le modèle utilisé fournit des estimations du nombre de nouvelles contaminations en France entre 2004 et 2007, pour les mêmes six groupes de population.

Les taux d'incidence estimés par ces deux méthodes correspondent à des contaminations se produisant une année donnée dans la population pouvant être diagnostiquée en France. Elles incluent donc des personnes contaminées à l'étranger mais diagnostiquées en France. Elles dépendent de la qualité des données de déclaration obligatoire, des méthodes utilisées pour imputer les données manquantes pour certaines des caractéristiques, de la correction de la sous-notification et, pour les années 2007 et 2008, de la correction du délai de déclaration.

Sur la période 2004-2007, les deux méthodes produisent des estimations proches, de l'ordre de 7 000 à 8 000 nouvelles contaminations par an (avec des intervalles de confiance entre 5 500 et 9 300 cas), soit un taux d'incidence de 17 à 19 pour 100 000 par an. Environ 40 à 50 % des nouvelles contaminations se produisent chez les HSH.

Le taux d'incidence estimé par l'InVS en 2008 est de 10 p. 1 000 par an chez les HSH, de 0,9 p. 1 000 par an chez les UDI, 0,5 p. 1 000 par an chez les femmes étrangères, 0,4 p. 1 000 par an chez les hommes étrangers, 0,04 p. 1 000 par an chez les femmes hétérosexuelles françaises et 0,06 par an chez les hommes hétérosexuels français.

Dans l'enquête PREVAGAY ANRS/InVS 2009, réalisée chez des HSH parisiens fréquentant des établissements gays, l'estimation de l'incidence, fondée sur des tests biologiques de dépistage et d'infection récente, est de 7,5 % [4,2-10,3] par an, montrant l'existence de sous-groupes à risque très élevé au sein des HSH ([www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)).

### **Toujours des prises de risque (InVS)**

Au travers de la surveillance des IST (réseau RésIST), on observe que chaque année plus de 80 % des cas de syphilis et 65 % des cas de gonococcies surviennent chez des HSH, lesquels sont fréquemment infectés par le VIH (la moitié pour la syphilis, un quart pour la gonococcie). Le nombre de cas de LGV rectale a augmenté jusqu'en 2007 pour se stabiliser en 2008. Les cas sont diagnostiqués dans les grandes villes et concernent exclusivement des HSH très souvent infectés par le VIH (93 %). Les données comportementales recueillies indiquent que les HSH ont une fréquence élevée de multipartenariat, des fellations rarement protégées, et des pénétrations anales non protégées pour la moitié d'entre eux. De même l'enquête PREVAGAY ANRS/InVS 2009 a montré que les répondants déclaraient une fréquence élevée de pratiques à risque avec des partenaires occasionnels.

### **Une estimation de 6 500 nouveaux diagnostics en 2008 (déclaration obligatoire du VIH/Sida, InVS)**

Compte tenu d'une exhaustivité évaluée à 71 % en 2008, le nombre de personnes ayant découvert leur séropositivité en 2008 est estimé à environ 6 500 [IC 95 % : 6 200-6 800], nombre stable par rapport à 2007 [3]. L'âge moyen au diagnostic est de 38 ans, il augmente depuis 2003 chez les femmes (de 34 à 36 ans) alors qu'il est stable chez les hommes, autour de 39 ans. 67 % des personnes découvrant leur séropositivité sont des hommes, proportion qui augmente régulièrement depuis 2003 (58 %). Les personnes de nationalité étrangère représentent 41 % des découvertes de séropositivité, proportion en diminution depuis 2003 (52 %). Le nombre de découvertes de séropositivité a diminué chez les personnes étrangères depuis 2003, de façon plus marquée chez les personnes d'Afrique subsaharienne. On estime que ce sont environ 2 700 personnes de nationalité étrangère qui ont découvert leur séropositivité en 2008, dont 52 % sont des femmes. Parmi les personnes

découvrant leur séropositivité en 2008, 60 % ont été contaminées par rapports hétérosexuels, 37 % par rapports homosexuels et 2 % par usage de drogues injectables. Les personnes contaminées par rapports hétérosexuels sont en majorité des femmes (53 %) et pour 51 % des personnes de nationalité d'un pays d'Afrique subsaharienne. Les hommes homosexuels sont majoritairement de nationalité française (90 % en 2008), 3 % d'entre eux ont la nationalité d'un pays d'Amérique (principalement Brésil et Pérou) et 3 % celle d'un pays européen (principalement Italie et Portugal). Leur nombre a augmenté entre 2003 et 2006, puis s'est stabilisé autour de 2 500 cas. La séropositivité est plus souvent découverte au moment d'une primo-infection (21 %) pour les HSH que pour les autres groupes. Les UDI sont majoritairement de nationalité française (77 %), mais 10 % sont de nationalité d'un pays d'Europe de l'Est ou du Centre et 6 % d'Afrique du Nord.

Les taux de nouveaux diagnostics sont estimés à 725, 79 et 10 pour 100 000 respectivement chez les HSH, les UDI et les hétérosexuels.

La part des infections récentes parmi les découvertes de séropositivité VIH-1 est de 32 % en 2008. Elle est beaucoup plus élevée chez les HSH (48 %) que chez les hétérosexuels (23 %). Parmi les hétérosexuels, la proportion d'infections récentes est plus élevée chez les personnes de nationalité française (29 %) que chez celles de nationalité étrangère (18 %). La proportion d'infections récentes ne montre pas d'évolution significative sur la période 2003-2008, quel que soit le mode de contamination, ne montrant aucune tendance à une diminution du délai de diagnostic.

### **Un nombre de patients pris en charge qui augmente de 4 % par an (données CNAMTS) et une estimation de 50 000 personnes infectées qui ignorent leur contamination**

Au 31 décembre 2008, 89 911 patients bénéficiaient de l'ALD (affection de longue durée) au titre du VIH dans le cadre du régime général de l'assurance-maladie, qui couvre environ 88 % de la population. Les effectifs étaient de 83 281 au 31 décembre 2006, et 86 485 au 31 décembre 2007, soit une augmentation de l'effectif de 4,0 % par an depuis 2006 [4]. Si on extrapole les données du régime général à l'ensemble de la population en France, on peut estimer le nombre de personnes bénéficiant de l'ALD pour l'infection à VIH à 102 000 personnes en 2008. L'âge moyen des patients était de 43 ans et 66,7 % étaient des hommes. Un petit nombre de personnes infectées et prises en charge ne bénéficient pas de l'ALD et des travaux sont en cours pour estimer le nombre de ces patients.

La dernière estimation disponible de la prévalence de l'infection par le VIH en France, par le biais de la méthode directe, était, en 1997, de 105 800 personnes (IC 95 % [89 000-122 000]). En 2000, le nombre de personnes infectées par le VIH était estimé à 88 300 (IC 95 % [52 300-168 000]) par la méthode de rétrocalcul. En se fondant sur l'hypothèse d'une incidence constante entre 1998 et 2008, actualisée grâce aux nouvelles estimations d'incidence (7 500 nouvelles contaminations par an) et d'un nombre de décès stable (1 700 par an), la prévalence de l'infection par le VIH peut être estimée à environ 152 000 (entre 135 000 et 170 000) personnes à la fin de 2008.

Par différence entre ces deux estimations, 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 50 000, avec un intervalle plausible entre 32 000 et 68 000 personnes.

### **L'étude Prévacar devrait améliorer les connaissances sur l'infection à VIH en prison**

On dispose de peu de données fiables sur l'infection à VIH et sa prise en charge dans les prisons. Jusqu'alors, les études de prévalence en prison ont été peu nombreuses et peu représentatives, reposant le plus souvent sur des données déclaratives de la part des détenus ou des médecins les prenant en charge. L'enquête Prévacar, réalisée par la DGS et l'InVS, permettra d'estimer plus précisément la prévalence du VIH en 2010 dans la population carcérale en France, car elle reposera sur l'examen des dossiers médicaux à partir d'un échantillon aléatoire des détenus et des établissements pénitentiaires. Elle s'est

déroulée du 7 au 20 juin 2010 dans vingt-sept établissements tirés au sort et auprès de 1 600 personnes détenues. Les premiers résultats seront disponibles fin 2010.

**Encore 29 % de patients pris en charge au stade Sida ou avec moins de 200 CD4/mm<sup>3</sup> et 50 % avec moins de 350 CD4/mm<sup>3</sup> lors de la prise en charge à l'hôpital (InVS, FHDH ANRS CO4)**

Dans les données de déclaration obligatoire de la séropositivité, en 2008, la proportion de patients diagnostiqués avec un nombre de lymphocytes CD4 < 200/mm<sup>3</sup> est de 29 % avec des variations importantes suivant le groupe (48 % pour les UDI, 39 % pour les hommes hétérosexuels, 29 % pour les femmes hétérosexuelles et 18 % pour les HSH), données très similaires à celles de la FHDH (29 % pris en charge avec un Sida ou des lymphocytes CD4 < 200/mm<sup>3</sup>). Un patient sur deux a été diagnostiqué avec un nombre de lymphocytes CD4 < 350/mm<sup>3</sup>.

Dans la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (FHDH ANRS CO4) en 2008, le nombre médian de lymphocytes CD4 lors de la prise en charge à l'hôpital était de 359/mm<sup>3</sup> (IQR 197-535), peu différent de celui observé en 2006 (340, IQR 182-515). Ainsi 29 % des patients pris en charge en 2008 avaient le Sida ou un nombre de lymphocytes CD4 < 200/mm<sup>3</sup>, avec une légère amélioration depuis 2006, et 49 % avaient un nombre de lymphocytes CD4 < 350/mm<sup>3</sup> et 70 % un taux < 500/mm<sup>3</sup>.

L'absence de diminution de l'écart entre le nombre de découvertes d'infection et le nombre de nouvelles contaminations suggère qu'il n'y a toujours pas de diminution du retard au diagnostic.

**Traitement et contrôle de l'épidémie**

En utilisant le pourcentage de patients traités parmi les patients suivis donné ci-dessous (85 % des 102 000 patients suivis en 2008), on peut donc estimer qu'environ 57 % des patients infectés sont traités à l'heure actuelle et que ce taux n'est pas suffisant pour contrôler l'épidémie. Chez les HSH, le diagnostic est le moins tardif (48 % d'infections récentes et seulement 18 % avec un nombre de lymphocytes CD4 < 200/mm<sup>3</sup> au moment du diagnostic en 2008) et l'instauration du traitement est la plus précoce [5] mais le taux d'incidence est néanmoins très élevé (1 % par an), sans baisse sur la période 2004-2007, montrant que les taux de dépistage et de traitement doivent être considérables pour contrôler l'épidémie par le traitement.

**Le vieillissement se poursuit (FHDH ANRS CO4)**

Par rapport à 2006, on continue à observer une légère augmentation de la proportion de femmes (de 32,7 % à 33,3 %) et de sujets de plus de 50 ans (de 23,6 % à 27,6 %) ; ainsi 6,1 % des femmes et 9,6 % des hommes suivis ont plus de 60 ans.

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

L'enquête VESPA ANRS EN12 a mis en évidence qu'à structure sociodémographique de population comparable le taux d'emploi des personnes infectées par le VIH était significativement plus faible qu'en population générale (barrière à l'accès ou retour à l'emploi, perte d'emploi...). Cet écart de taux d'emploi par rapport à la population générale varie selon le niveau d'éducation. Ainsi, 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.

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 (voir chapitre « Conditions de vie pour un succès thérapeutique »).

## **Des facteurs de risque fréquents**

Les patients infectés par le VIH ont plus de facteurs de risque que la population générale pour la morbidité cardio-vasculaire, les maladies osseuses, neurologiques, rénales, hépatiques et les tumeurs.

Dans la cohorte Aquitaine ANRS CO3, les facteurs de risque vasculaires sont fréquents : ainsi, sur les 3328 patients suivis en 2007, 38 % présentaient une lipodystrophie, 54 % une dyslipidémie, 6 % un diabète, 9 % une hypertension artérielle, 45 % étaient fumeurs. Dans la population infectée par le VIH, les co-infections virales sont fréquentes : infections par les virus des hépatites VHC et VHB (voir chapitre «Co-infections par les virus des hépatites»), et infections à HPV et à EBV (voir chapitre «Tumeurs»).

### **Tabac**

La prévalence du tabagisme est globalement plus élevée chez les patients infectés par le VIH (environ 50 %) que dans la population générale (environ 25 %) et elle se poursuit à des âges plus avancés, augmentant ainsi potentiellement le risque de complications liées à la consommation de tabac [6]. Le tabagisme est impliqué dans de multiples pathologies parmi lesquelles les principales causes de morbidité et de mortalité chez les personnes infectées par le VIH (maladies cardio-vasculaires, cancers et pathologies respiratoires telles que les infections bactériennes et les maladies obstructives). Le tabagisme doit ainsi désormais être reconnu comme l'un des principaux facteurs de risque de morbidité et de mortalité chez les patients infectés par le VIH.

Le tabagisme est un facteur de risque modifiable. Plusieurs études ont montré que la grande majorité des fumeurs infectés par le VIH nécessite une prise en charge médicale spécialisée pour cesser de fumer [7, 8].

### **Co-infection par le VHC**

La cohorte HEPAVIH ANRS CO13 a inclus 1075 patients infectés par le VIH et le VHC entre janvier 2006 et décembre 2008. À l'inclusion, l'âge moyen était de 45 ans et 70 % étaient des hommes. La plupart des participants (72 %) recevaient une trithérapie antirétrovirale et 69 % avaient une charge virale VIH indétectable avec un nombre médian de lymphocytes CD4 de 442/mm<sup>3</sup> (IQR : 304-633). Des prévalences élevées de lipodystrophie (54 %), d'insulino-résistance (homeostasis model assessment of insulin resistance [HOMA] > 3.8 : 24 %) et de diabète (5,9 %) ont été notées. Sur le plan du VHC, la répartition des génotypes montrait une prédominance du génotype 1 (56 %), suivi du génotype 3 (18 %), du génotype 4 (22 %) et plus rarement du génotype 2 (4 %). La charge virale du VHC était élevée et 65 % des patients avaient une charge virale > 800000 UI/mL. La grande majorité des patients a pu bénéficier de plusieurs tests non invasifs de fibrose ou d'une biopsie hépatique. À l'inclusion, 25 % des patients étaient atteints de cirrhose et, parmi ceux-ci, 10 % avaient une cirrhose décompensée. Entre 37 et 52 % des patients, selon le test effectué, étaient porteurs d'une fibrose minime (score Métavir F0-F1). Au mois de janvier 2010, 51 % des patients avaient reçu au moins un traitement contre le VHC qui comportait dans 80 % des cas une association d'interféron pégylé et de ribavirine. Après une médiane de suivi de 17 mois (IQR : 11,3-25,3 mois), l'incidence des événements hépatiques était de 1,9 pour 100 patients-années [PA] (IC à 95 % : 1,3-2,5), beaucoup plus élevée chez les patients cirrhotiques (6,9 pour 100 PA) que chez les non-cirrhotiques (0,35 pour 100 PA, p < 0,001), et chez les patients ayant un nombre de lymphocytes CD4 < 200/mm<sup>3</sup> que chez les patients ayant un nombre de lymphocytes CD4 > 200/mm<sup>3</sup> (5,5 versus 1,4 pour 100 PA, p = 0,002).

### **Hémophilie**

Les informations concernant la contamination par le VIH et l'hépatite C des patients hémophiles français ont été obtenues à partir du Réseau France Coag (InVS), dont l'objectif est d'assurer le suivi épidémiologique et la veille sanitaire des patients atteints de déficit constitutionnel en facteurs de l'hémostase. Parmi les 4115 patients hémophiles suivis au moins une fois de 2006 à 2008, 394, soit 10 %, sont infectés par le VIH, dont 388 le sont aussi par le VHC, soit un taux de co-infection de 98,5 %, le plus souvent par un VHC de génotype 1.

### **85 % des patients pris en charge reçoivent des associations antirétrovirales (FHDH ANRS CO4)**

En 2006, 81 % des patients recevaient une multithérapie et 85 % en 2008. En 2008, 9 % des patients ne recevaient pas de traitement, 5 % des patients en avaient déjà reçu, mais l'avaient interrompu; 98 % des patients traités recevaient une multithérapie, 1 % une monothérapie d'inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir et 1 % une bithérapie d'INTI.

Les patients qui ont initié un traitement en 2008 recevaient le plus souvent une multithérapie comprenant deux INTI et un IP (61 %), plus souvent utilisée en France que les multithérapies comprenant deux INTI et un INNTI (33 %). La trithérapie de trois INTI n'était quasiment plus utilisée pour initier un traitement (< 1 %). En 2008, les associations d'INTI les plus prescrites chez les patients naïfs étaient l'association ténofovir + emtricitabine (77 %), abacavir + lamivudine (14 %) et zidovudine + lamivudine (6 %) par ordre de fréquence décroissante. La troisième composante du traitement était le plus souvent lopinavir/r, atazanavir/r ou efavirenz.

### **Un nombre médian de lymphocytes CD4 à la mise au traitement de 275/mm<sup>3</sup> en 2008 versus 244/mm<sup>3</sup> en 2006 (FHDH ANRS CO4)**

Lors de la mise au traitement, 33 % des patients étaient soit au stade Sida, soit avec un nombre de lymphocytes CD4 < 200/mm<sup>3</sup>, 40 % avec un nombre de lymphocytes CD4 entre 200 et 350/mm<sup>3</sup>, 17 % entre 350 et 500/mm<sup>3</sup> et 10 % plus de 500/mm<sup>3</sup>. Au total le taux médian de CD4 lors de l'initiation du traitement était de 275/mm<sup>3</sup> (IQR : 178-366), en légère augmentation par rapport à 2006 où le taux médian était de 245/mm<sup>3</sup>, mais toujours inférieur au taux recommandé de 350/mm<sup>3</sup>.

### **En 2008, 83 % des patients traités avaient une charge virale plasmatique < 50 copies/mL (FHDH ANRS CO4)**

L'objectif d'une charge virale indétectable est atteint chez un nombre toujours croissant de patients. Sur l'ensemble des patients traités depuis au moins 6 mois par une multithérapie, le pourcentage de patients dont la charge virale est < 50 copies/mL est passé de 76 % en 2006 à 83 % en 2008 et 92 % ont une charge virale < 500 copies/mL. La mise à disposition de nouveaux antirétroviraux dans les familles existantes et de nouvelles familles d'antirétroviraux explique probablement l'amélioration observée.

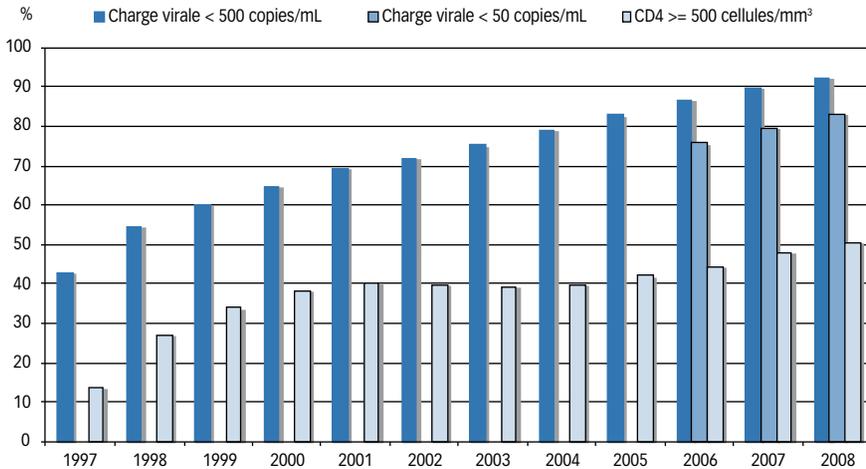
### **Une réponse virologique satisfaisante et une réponse immunologique qui s'améliore, mais reste insuffisante**

Compte tenu de l'intérêt d'atteindre un nombre de lymphocytes CD4 au-dessus de 500/mm<sup>3</sup> pour tous les patients, il est important de suivre cet indicateur dans la population des patients pris en charge. Dans la cohorte FHDH ANRS CO4, comme illustré sur la figure page suivante, le taux de patients traités avec des CD4 > 500/mm<sup>3</sup> a augmenté à partir de 2006 pour atteindre 52 % en 2008, alors qu'il stagnait à 40 % entre 2000 et 2004. Cela s'explique probablement par la conjonction d'un traitement légèrement plus précoce et d'une augmentation de l'efficacité virologique, y compris chez les patients ayant des virus résistants, notamment grâce à la mise à disposition de nouveaux antirétroviraux.

### **Stabilité de la transmission de virus résistants aux antirétroviraux à environ 10 % (ANRS AC11)**

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 %. Évidemment, cela s'explique par la proportion toujours plus faible de patients ayant une charge virale détectable sous traitement. Cet aspect est développé dans le chapitre « Résistances ».

**Proportion de patients traités depuis au moins 6 mois ayant une charge virale inférieure à 500 copies/mL ou à 50 copies/mL ou ayant un taux de CD4 supérieur à 500/mm<sup>3</sup>**



***L'incidence du Sida et des décès en légère baisse sur la période récente (INVS, FHDH ANRS CO4)***

Au 31 décembre 2008, le nombre total de cas de Sida notifiés depuis le début de l'épidémie était de 64 292 [3]. En tenant compte des délais de déclaration et de la sous-déclaration, le nombre de personnes ayant développé un Sida est estimé à environ 81 200 depuis le début de l'épidémie et celles vivantes au 31 décembre 2008 à 34 600. On estime à environ 1 550 [IC 95 % : 1500-1600] le nombre de diagnostics de Sida en 2008, à partir des 624 notifications reçues. Après une diminution plus importante du nombre de nouveaux cas de Sida en 2006 et 2007 (- 12 %) qu'au cours des années antérieures, ce nombre s'est stabilisé en 2008.

Chez les patients suivis dans la FHDH, le taux d'incidence était de 1,6 pour 100 patients-années en 2008. Le taux de décès était estimé à 0,8 pour 100 patients-années. Ces taux sont en légère baisse depuis 2006.

***Une morbidité qui se diversifie (FHDH ANRS CO4, Aquitaine ANRS CO3)***

Dans la cohorte FHDH ANRS CO4, le taux d'hospitalisation complète a baissé de 9,6 pour 100 patients-années en 2004 à 7,7 p. 100 patients-années en 2008.

Dans la cohorte Aquitaine ANRS CO3 en 2008, sur une file active de 3 619 patients, il y a eu 232 hospitalisations de plus de 48 h (6,4 %) représentant 620 événements morbides sévères dont 9,4 % d'événements Sida, 18,7 % d'infections non classant Sida (2/3 bactériennes), 7,4 % de causes hématologiques, 7,3 % liés aux hépatites, y compris les hépatocarcinomes, 5 % de causes psychiatriques, 4,4 % de causes digestives, 4 % de causes cardio-vasculaires, 3,2 % de causes tumorales, 2,9 % de causes rénales et 1,6 % de causes endocriniennes.

***Maladies opportunistes***

En 2008, dans FHDH ANRS CO4, les maladies opportunistes les plus fréquentes après les pneumopathies bactériennes (incidence 9,0 p. 1000 patients-années et 1,3 p. 1000 patients-années d'infections récurrentes), sont la tuberculose (3,3 p. 1000 patients-années), la candidose œsophagienne (2,3 p. 1000 patients-années), la pneumocystose pulmonaire (2,1 p. 1000 patients-années), les infections à CMV (1,5 p. 1000 patients-années),

la toxoplasmose (1,3 p. 1 000 patients-années), la LEMP (0,9 p. 1 000 patients-années), et les infections à mycobactéries atypiques (0,4 p. 1 000 patients-années).

Dans FHDH ANRS CO4, l'incidence de la tuberculose, deux fois plus élevée chez les migrants que chez les non-migrants, a augmenté entre 1997 et 2008 chez les migrants comme chez les non-migrants [9]. Les autres facteurs indépendamment associés au risque de tuberculose étaient un suivi  $\leq 6$  mois, l'absence de traitement antirétroviral antérieur, un nombre de lymphocytes CD4 bas, une charge virale élevée. Les patients non migrants non homosexuels, résidant en Île-de-France ou dans les départements français d'Amérique, ou au stade Sida étaient également plus à risque de tuberculose.

### ***Cancers***

L'étude ONCOVIH (ANRS-Cancéropôle Île-de-France) a recensé les nouveaux diagnostics de tumeurs en 2006 en France chez les patients infectés par le VIH. Par comparaison à la population générale, le ratio standardisé de morbidité a été estimé à 3,5 (IC à 95 % 3,3-3,8) chez les hommes et 3,6 (IC à 95 % 3,2-4,0) chez les femmes, particulièrement augmenté chez les hommes de moins de 50 ans et les femmes de moins de 40 ans. L'incidence globale est de 14 p. 1 000 patients-années, dont 61 % de cancers non classant Sida. Dans la cohorte FHDH ANRS CO4, le rôle spécifique de l'immunodéficience liée au VIH, de la répllication virale et des traitements antirétroviraux dans la survenue des sept cancers les plus fréquents a été étudié [10]. Il s'agissait des trois cancers classant Sida (sarcome de Kaposi, lymphomes non hodgkiniens, cancer du col de l'utérus) et de quatre cancers non classant Sida (maladie de Hodgkin, cancers du poumon, du foie et du canal anal). Les résultats montrent qu'une immunodéficience, même modérée, est associée à une augmentation du risque de cancers, y compris non classant Sida chez les personnes infectées par le VIH. Parmi les trois facteurs de risque étudiés, seule l'immunodéficience est associée au risque de lymphome hodgkinien et de cancers du poumon et du foie. Une association avec une charge virale non contrôlée est par ailleurs retrouvée vis-à-vis du sarcome de Kaposi et du lymphome non hodgkinien. Pour ces deux cancers, ainsi que pour le cancer du col de l'utérus, la prise d'un traitement antirétroviral est associée à une diminution du risque de survenue de ces pathologies malignes, et ce indépendamment de l'effet des traitements sur l'immunodépression et la réplication virale. Enfin, pour le cancer du canal anal, ce sont le temps cumulé avec des lymphocytes CD4  $< 200/\text{mm}^3$  et une charge virale  $> 100\,000$  copies/mL qui sont associés à une augmentation du risque de survenue. Les résultats issus de la cohorte Aquitaine ANRS CO3 montrent également l'influence majeure du déficit immunitaire vis-à-vis du risque de cancer chez les patients infectés par le VIH [11].

### ***Maladies cardio-vasculaires***

Dans la cohorte Aquitaine ANRS CO3, les causes de morbidité vasculaire comprenaient des myocardopathies ischémiques (32 %), des thromboses veineuses, des embolies pulmonaires et des hypertensions artérielles pulmonaires (27 %), des accidents ischémiques ou hémorragiques du système nerveux central (21 %), et enfin, d'autres causes telles que : insuffisance cardiaque, mort subite, péricardite, myocardite, artériopathie (20 %).

Chez les patients infectés par le VIH, le risque de maladies cardio-vasculaires, en particulier d'infarctus du myocarde dont l'incidence a été estimée à 1,24 p. 1 000 entre 2000 et 2006, est plus élevé que dans la population générale avec un risque relatif d'infarctus du myocarde de 1,4 chez les hommes et de 2,7 chez les femmes [12]. Trois raisons principales peuvent expliquer cette différence : une fréquence élevée de facteurs de risque cardio-vasculaires, 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. Ces points sont détaillés dans le chapitre « Complications ».

### ***Maladies rénales***

Dans la cohorte Aquitaine ANRS CO3, le taux d'incidence de l'insuffisance rénale chronique a été estimé à 12,7 cas p. 1 000 patients-années [13]. Le risque était associé au sexe, à l'âge, à la présence d'un diabète, d'une hyperlipidémie, d'un nombre de lymphocytes CD4 bas, et à l'utilisation de ténofovir (HR = 1,4 (1,1-1,8) par année d'exposition). On retrouve,

là aussi des facteurs classiques d'insuffisance rénale, des facteurs liés au traitement de l'infection à VIH et des facteurs liés à l'infection à VIH elle-même.

### ***Santé mentale, déficit neuro-cognitif***

Il existe un déficit de données sur la santé mentale des personnes vivant avec le VIH. 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'études l'ont moins rempli. Parmi les gens traités depuis au moins six mois, 62,6 % n'avaient pas de symptômes de dépression, 9,1 % avaient des symptômes modérés, 5,5 % des symptômes sévères et 23,7 % n'avaient pas répondu. Concernant les tentatives de suicide, le taux est plus élevé que dans la population générale.

Si les encéphalopathies liées au VIH sont devenues rares à l'ère des traitements anti-rétroviraux efficaces, la prévalence des troubles cognitifs mineurs est estimée à environ 24 % dans une étude au sein de la cohorte Aquitaine ANRS CO3 (âge médian 46 ans), par comparaison à une prévalence de 6 % dans la population générale de 65 ans et plus [14].

### ***Des causes de mortalité toujours plus diverses***

Les enquêtes Mortalité 2000 et Mortalité 2005 ont documenté les causes de décès en 2000 et en 2005 et ont mis en évidence une diminution de la proportion de décès dus au Sida (47 % à 36 %), une augmentation des cancers non classant Sida et non liés aux hépatites (11 % à 17 %), une augmentation plus modérée des hépatopathies (13 % à 15 %, dont l'hépatite C, 11 % et l'hépatite B, 2 %), des atteintes cardio-vasculaires (7 % à 8 %) et des suicides (4 % à 5 %). L'enquête Mortalité 2010 en cours permettra d'évaluer les évolutions récentes des causes de mortalité chez les patients infectés par le VIH.

## **Conclusion**

Il est possible d'améliorer la prise en charge de l'infection à 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 à VIH ou à ses traitements administrés au long cours.

## Points forts

- Le nombre de personnes infectées par le VIH peut être estimé à 152 000 en 2008 dont 50 000 ignorent leur statut ou ne sont pas suivies.
- Le nombre de nouvelles contaminations peut être estimé à 7 000 à 8 000 par an sur la période 2004-2007. La diffusion de l'épidémie est toujours active, en particulier dans la population des hommes homosexuels où l'incidence atteint 1 %.
- Le nombre actuel de nouveaux diagnostics est de 6 500 en 2008, ce qui est insuffisant pour faire diminuer le nombre de personnes infectées ignorant leur statut vis-à-vis de l'infection à VIH.
- Le nombre de patients pris en charge a augmenté de 4 % par an depuis 2006 et devrait encore augmenter avec l'élargissement des recommandations de traitement et l'amélioration du dépistage.
- La prise en charge est trop tardive pour une proportion importante des patients, avec seulement une modeste amélioration en 2008 par rapport à 2006. Ainsi, le nombre moyen de lymphocytes CD4 à la mise au traitement était en 2008 de 275/mm<sup>3</sup> alors que le traitement était recommandé de façon systématique en dessous de 350/mm<sup>3</sup>. Un patient sur deux est pris en charge à l'hôpital avec un nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 350/mm<sup>3</sup>, sept sur dix avec un taux inférieur à 500/mm<sup>3</sup>.
- L'objectif d'un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 500/mm<sup>3</sup> est actuellement atteint chez 52 % des patients traités alors même que la charge virale est inférieure à 50 copies/mL dans 83 % des cas.
- La population prise en charge vieillit et son risque de comorbidité augmente en raison de ce vieillissement et d'un risque majoré chez les personnes infectées par le VIH de maladies ne définissant pas le Sida, comme les affections cardiovasculaires, les troubles métaboliques, les cancers non classant et les affections neurologiques.
- Ce chapitre illustre l'importance de l'épidémiologie descriptive en santé publique, notamment pour évaluer les besoins en soins. Il est important de maintenir cet effort de recherche.

## Le groupe d'experts recommande :

- la mise en œuvre d'une politique de dépistage de l'infection à VIH permettant de traiter tous les patients qui relèvent de la recommandation de mise sous traitement, ce qui conduirait à une amélioration de la santé des personnes atteintes et permettrait d'espérer un meilleur contrôle de l'épidémie ;
- d'augmenter en parallèle la capacité de prise en charge des personnes dépistées dans le système de soins.

## BIBLIOGRAPHIE

1. LE VU S, LE STRAT Y, CAZEIN F et al. Population-based HIV Incidence in France, 2003 to 2008. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, February 16-19, 2010. Abstract 36LB.
2. NDAWINZ JND, COSTAGLIOLA D, SUPERVIE V. Évolution récente de l'incidence du VIH en France. 5<sup>e</sup> conférence francophone VIH/Sida, Casablanca 28-31 mars 2010. Résumé 163.
3. CAZEIN F, PILLONEL J, IMOUNGA L et al. Surveillance du dépistage et du diagnostic de l'infection VIH et du Sida, France, 2008. BEHWeb 2009 (2). Disponible en ligne : [www.invs.sante.fr/behweb/2009/02/r-1.htm](http://www.invs.sante.fr/behweb/2009/02/r-1.htm).
4. PAÏTA M, WEILL A. Les personnes en affection de longue durée au 31 décembre 2008. Points de repère n° 29, CNAMTS, décembre 2009.
5. FARDET L, MARY-KRAUSE M, HEARD I et al. Influence of gender and HIV transmission group on initial HAART prescription and treatment response. *HIV Med*, 2006, 7 (8) : 520-529.
6. 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.
7. BÉNARD A, BONNET F, TESSIER JF et al. Tobacco addiction and HIV infection : toward the implementation of cessation programs. ANRS CO3 Aquitaine Cohort. *AIDS Patient Care STDS*, 2007, 21 (7) : 458-468.
8. DUVAL X, BARON G, GARELIK D et al. Living with HIV, antiretroviral treatment experience and tobacco smoking : results from a multisite cross-sectional study. *Antivir Ther*, 2008, 13 (3) : 389-397.
9. ABGRALL S, DEL GIUDICE P, MELICA G et al. HIV-associated tuberculosis and immigration in a high-income country : incidence trends and risk factors in recent years. *AIDS*, 2010, 24 (5) : 763-771.
10. GUIGUET M, BOUÉ F, CADRANEL J et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS C04) : a prospective cohort study. *Lancet Oncology*, 2009, 10 (12) : 1152-1159.
11. BRUYAND M, THIÉBAUT R, LAWSON-AYAYI S et al. Role of uncontrolled HIV RNA level and immunodeficiency in the occurrence of malignancy in HIV-infected patients during the combination antiretroviral therapy era : Agence nationale de recherche sur le Sida et les hépatites virales (ANRS) CO3 Aquitaine Cohort. *Clin Infect Dis*, 2009, 49 (7) : 1109-1116.
12. LANG S, MARY-KRAUSE M, COTTE L et al. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. *AIDS*, 2010, 24 (8) : 1228-1230.
13. DETI E, CHÉNE G, VANDENHENDE MA. Chronic renal failure in HIV-infected patients : incidence and risk factors (ANRS CO3 Aquitaine Cohort, France). 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, February 16-19, 2010. Abstract 741.
14. BONNET F, AMIEVA H, BRUYAND M et al. High prevalence of mild neurocognitive disorders in HIV-infected patients, ANRS CO3 Aquitaine Cohort. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2009. Abstract 474.

# 4

## Dépistage et nouvelles stratégies de prévention de la transmission du VIH

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 alors limitées et un bénéfice individuel imperceptible ont contribué à fonder le dispositif mis en place sur des principes spécifiques au VIH, dérogeant aux règles habituelles 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 *counseling* devenu essentiel.

Aujourd'hui, alors que des traitements efficaces sont disponibles, connaître son statut sérologique le plus tôt possible présente un intérêt individuel majeur, car une prise en charge précoce offre les meilleures chances d'être épargné par les conséquences de l'infection. Cela présente aussi un intérêt collectif, car la connaissance de son statut permet d'adapter son comportement préventif et de réduire significativement le risque de transmission, d'autant plus qu'on bénéficie d'un traitement antirétroviral. Aussi, si on souhaite voir diminuer les retards au diagnostic et à la prise en charge et le nombre de personnes infectées qui l'ignorent, il est indispensable de changer de paradigme, d'étendre la proposition de dépistage à l'initiative des soignants en généralisant l'offre à l'ensemble de la population indépendamment de toute notion d'exposition à un risque de transmission, et de renforcer les offres ciblées.

Jusqu'ici les stratégies utilisées en prévention ont principalement été fondées sur des méthodes visant à modifier les comportements. Ces méthodes ont pour objectif de retarder le premier acte sexuel, diminuer le nombre de partenaires sexuels, augmenter la proportion d'actes sexuels protégés par des préservatifs masculins ou féminins, diminuer l'échange de seringues et d'aiguilles, diminuer l'usage de substances par voie injectable. Cependant, il est démontré que les solutions simples ou simplistes n'ont pas l'impact souhaité sur la diminution de l'incidence. Dans ce contexte, les stratégies visant à modifier le comportement ne sont en rien obsolètes, et doivent garder un haut degré de priorité, mais des méthodes biomédicales telles que la promotion du dépistage et de l'adhésion aux soins et au traitement doivent y être associées. L'usage des traitements antirétroviraux, déjà employés en prophylaxie postexposition, fait l'objet de nombreuses études en préexposition, dans la composition de microbicides et surtout dans le domaine de l'impact du traitement des personnes infectées sur le risque de transmission sexuelle. Des études de modélisation suggèrent un impact favorable sur le contrôle de l'épidémie, sous certaines conditions.

Ainsi, l'incitation au dépistage et au traitement doit être aujourd'hui considérée comme une action préventive complémentaire des actions comportementalistes. Ces stratégies de multiprévention combinée s'adressent aux individus, aux couples, aux familles, aux communautés, réseaux et institutions ainsi qu'à l'ensemble de la population; elles sont mises en œuvre par les institutions, les professionnels et les associations de lutte contre le VIH/Sida et les associations communautaires. L'efficacité de ces actions repose sur la combinaison d'une offre sur l'ensemble des moyens à disposition, sans en privilégier une au détriment des autres, adaptée aux populations, à la dynamique de l'épidémie et aux situations. Elle nécessite un engagement, important et soutenu sur une durée prolongée, des pouvoirs publics, des acteurs de santé et du tissu communautaire et associatif.

## Le dépistage

### *Enjeux du dépistage : le contexte épidémiologique*

#### *Incidence de l'infection à VIH*

En 2009, dans le cadre de l'Action coordonnée 23 de l'ANRS, deux méthodes de calcul de l'incidence à partir de la déclaration obligatoire de séropositivité ont fourni des estimations en France (voir chapitre «Épidémiologie»). Sur la période 2004-2007, les deux méthodes produisent des estimations proches, de l'ordre de 7 000 à 8 000 nouvelles contaminations par an (avec des intervalles de confiance entre 5 500 et 9 300 cas), soit un taux d'incidence de 17 à 19 p. 100 000 par an. Environ 40 à 50 % des nouvelles contaminations se produisent chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH). Le taux d'incidence est particulièrement élevé dans ce groupe (de l'ordre de 1 % par an), montrant que l'épidémie n'est pas du tout contrôlée dans la population des HSH, suivi par celui de l'incidence chez les personnes originaires d'Afrique subsaharienne (2,4 p. 1 000) et les utilisateurs de drogue par voie intraveineuse (UDI) (de l'ordre de 0,9 p. 1 000 par an). Ces chiffres soulignent l'urgence des actions de prévention ciblées sur ces groupes de population.

En 2009, pour la première fois, une estimation de la prévalence de l'infection à VIH à partir d'échantillons biologiques a été réalisée auprès des HSH fréquentant des établissements de convivialité gays parisiens (PREVAGAY ANRS/InVS 2009) : elle s'élevait à 17,7 % [15,3-20,4 %] et l'estimation de l'incidence à 7,5 % [4,2-10,3] par an, montrant l'existence de sous-groupes à risque très élevé au sein des HSH et la nécessaire diversité des interventions de prévention.

#### *Prévalence et nombre de personnes infectées ignorant leur séropositivité*

La dernière estimation disponible de la prévalence de l'infection par le VIH en France, par le biais de la méthode directe, était, en 1997, de 105 800 personnes (IC 95 % [89 000-122 000]). En 2000, le nombre de personnes infectées par le VIH était estimé à 88 300 (IC 95 % [52 300-168 000]) par la méthode de rétrocalcul. En se fondant sur l'hypothèse d'une incidence constante entre 1998 et 2008, actualisée grâce aux nouvelles estimations d'incidence (7 500 nouvelles contaminations par an) et d'un nombre de décès stable (1 700 par an), la prévalence de l'infection par le VIH peut être estimée entre 135 000 et 170 000 personnes à la fin de 2008. En 2008, le nombre de patients suivis est estimé à 102 000 sur la base des données de la CNAM (voir le chapitre «Épidémiologie»). 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 à environ 50 000, avec un intervalle plausible entre 32 000 et 68 000 personnes.

#### *Découverte de séropositivité*

À la différence de l'incidence, le nombre de découvertes de séropositivité ne représente pas directement la dynamique de l'épidémie mais le nombre de personnes pour lesquelles un diagnostic de VIH a été posé, il dépend notamment de la pertinence de l'activité de dépistage. En 2008, 4 068 diagnostics d'infection VIH ont été notifiés. Après prise en compte de la part des découvertes de séropositivité, des délais de déclaration et de la sous-déclaration, le nombre réel de découvertes de séropositivité est estimé à environ 6 500 en 2008 (6 476 [IC 95 % : 6 188-6 780]) [1]. La diminution significative observée entre 2005 et 2007 ne s'est pas poursuivie en 2008. En 2008, 67 % des personnes découvrant leur séropositivité sont des hommes, proportion qui augmente régulièrement depuis 2003 (58 %).

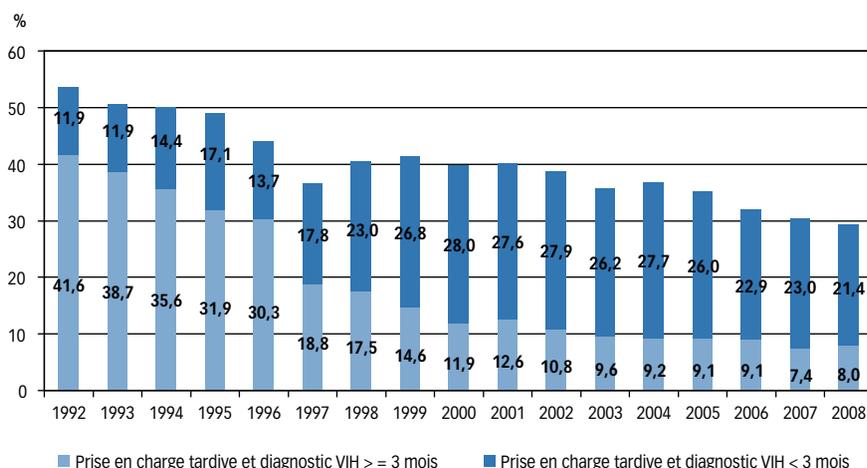
#### *Retard au diagnostic*

Dans les données de déclaration obligatoire de la séropositivité, entre 2003 et 2008, la proportion des personnes diagnostiquées au stade Sida a diminué (de 20 % à 13 %), et celle des personnes diagnostiquées au moment de la primo-infection a augmenté (de 7 % à 11 %). Néanmoins, en 2008, la proportion de patients diagnostiqués avec un taux de CD4 < 200/mm<sup>3</sup> est de 29 %, avec des variations importantes suivant le groupe (48 % pour les UDI, 39 % pour les hommes hétérosexuels, 29 % pour les femmes hétérosexuelles et 18 % pour les HSH) et un patient sur deux a été diagnostiqué avec un taux de CD4 < 350/mm<sup>3</sup>, le seuil auquel il était alors recommandé de traiter les patients systématiquement.

Dans la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (FHDH ANRS CO4), 29 % des patients entamant une prise en charge en 2008 avaient le Sida ou un taux de CD4 < 200/mm<sup>3</sup>, 21 % ignoraient leur séropositivité et 8 % la connaissaient sans être suivis à l'hôpital, avec une légère amélioration depuis 2006. Toujours en 2008, 54 % des nouveaux patients pris en charge avaient un taux de CD4 < 350/mm<sup>3</sup> ou le Sida, dont 39 % qui ignoraient leur séropositivité.

Le taux de décès à 4 ans des patients pris en charge tardivement (Sida ou CD4 < 200/mm<sup>3</sup>) a été estimé à 13,9 % alors que celui des patients pris en charge plus précocement était de 3,0 %, soit 10,9 % de décès attribuables à 4 ans [2]. Si l'on considère que 29 % des 6500 patients diagnostiqués en 2008 ont été pris en charge tardivement, on peut donc estimer à 200 le nombre de décès à 4 ans attribuables à une prise en charge tardive chez ces patients. Le constat de cette perte de chance a été établi au moins depuis le rapport du Conseil national du Sida en novembre 2006 [3], sans qu'aucune mesure ne soit prise pour améliorer le délai de dépistage.

**Pourcentage de patients ayant le Sida ou avec un taux de CD4 ≤ 200/mm<sup>3</sup> lors de la prise en charge à l'hôpital**



### Dépistage

L'activité de dépistage du VIH est globalement élevée en France : elle a très largement augmenté entre 2001 et 2005, en restant stable depuis, avec 5 millions de tests réalisés par an (soit près de 80 tests VIH réalisés pour 1 000 habitants) [2]. Mais les constats précédents indiquent que cette activité de dépistage, dans sa forme actuelle, ne permet pas de diagnostiquer suffisamment tôt l'ensemble des personnes contaminées et par là d'assurer une prise en charge précoce. Un modèle d'analyse coût-efficacité a montré que l'intervention consistant à proposer un dépistage unique à l'ensemble de la population adulte est justifiée [4] ainsi que le serait une proposition périodique dans les populations les plus touchées (HSH, usagers de drogues et population de la Guyane) [5].

### Les outils : les tests de dépistage et de diagnostic biologique

#### La réglementation encadrant les tests de dépistage VIH : trois évolutions notables

Suite aux recommandations de la HAS en octobre 2008, un arrêté publié le 28 mai 2010 modifie les conditions du dépistage de l'infection à VIH. Désormais, les biologistes devront utiliser un seul réactif de type Elisa à lecture objective permettant la détection combinée des anticorps anti-VIH-1 et 2 et de l'Ag p24 du VIH-1 avec un seuil minimal de détection de l'antigène p24 du VIH-1 de 2 UI/mL. Ces réactifs sont communément appelés tests combinés de 4<sup>e</sup> génération.

Ce texte permet également à des professionnels de santé d'utiliser sur leurs lieux d'exercice des tests rapides d'orientation diagnostique dits tests de dépistage rapide (TDR) dans certaines situations d'urgence (chez un sujet source en cas d'accident d'exposition au VIH, urgence diagnostique devant un tableau évoquant un Sida, accouchement d'une femme de statut sérologique non documenté...) pour permettre une prise en charge rapide. Les TDR doivent obligatoirement être associés à un test de dépistage classique conformément à la réglementation en vigueur. En dehors de ces situations, les TDR sont actuellement utilisés dans le cadre des recherches biomédicales. Différentes expérimentations sont en cours dans des services d'urgences, CDAG, et en milieu associatif.

Ce cadre d'utilisation des TDR devrait évoluer. En effet, suite à la réforme sur la biologie médicale de janvier 2010, il est prévu que les modalités de recours aux TDR soient fixées par arrêté du ministre de la Santé. À ce titre, un groupe de travail organisé par la Direction générale de la santé devrait proposer prochainement une nouvelle réglementation permettant d'encadrer l'utilisation des TDR dans une démarche structurée d'évaluation telle que demandée par la HAS.

Il faut rappeler que 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. 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 la sérologie, avec la mise en évidence d'anticorps spécifiques anti-VIH-1 ou anti-VIH-2 par des tests utilisant des peptides synthétiques. Cette recommandation de l'ANAES datant de 2000 ne s'est jamais concrétisée par un arrêté ou une circulaire.

Les trois critères déterminants pour considérer un test rapide sont : a) la possibilité d'être réalisé auprès du patient (donc pas forcément en laboratoire d'analyses médicales); b) la possibilité de l'utiliser en test unitaire; c) le fait qu'il n'y ait pas d'automatisation. Il s'agit ainsi de tests unitaires, à lecture subjective, de réalisation simple et fournissant un résultat en moins de 30 minutes généralement. 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 durant la phase d'infection chronique, ils sont moins sensibles que les Elisa combinés en cas de prélèvement effectué durant la phase de séroconversion. Leurs performances sont un peu plus faibles lorsqu'ils sont réalisés sur la salive, avec un taux élevé de faux positifs et de faux négatifs. Ces tests salivaires largement évalués aux États-Unis ne sont pas recommandés. L'AFSSAPS recense une dizaine de tests rapides ayant reçu le marquage CE. 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 [6].

Enfin, pour répondre à la demande du CNS, de la HAS et de nombreux experts, l'article 108 de la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (HPST) permet aux médecins exerçant en CDAG ou en CIDDIST de lever l'anonymat en cas de nécessité thérapeutique et dans l'intérêt du patient, «sous réserve du consentement exprès, libre et éclairé de la personne intéressée». Cette disposition législative introduit une dérogation au principe d'anonymat mais ne le remet pas en cause. Un arrêté en cours d'élaboration va réglementer cette procédure en précisant notamment les modalités d'information de la personne et de recueil de son consentement.

### ***Les stratégies de dépistage : recommandations actuelles***

Compte tenu des enjeux que représentent le dépistage tardif et le nombre de personnes infectées qui ignorent leur infection, la Haute Autorité de santé (HAS) a émis en novembre 2009 [5], suivant en cela l'avis du Conseil national du Sida [3] et du précédent rapport du groupe d'experts, de nouvelles recommandations sur la stratégie de dépistage modifiant

radicalement l'approche élaborée en 1985 dans un contexte très différent : cette nouvelle stratégie tend à se rapprocher de ce qui est réalisé traditionnellement dans d'autres maladies transmissibles [7]. Elle est fondée sur une proposition large du dépistage, indépendante sans l'exclure de l'identification de situations à risque. Le maintien de son caractère librement consenti reste légitimé par la relation d'adhésion nécessaire à établir d'emblée en cas de positivité. Cette proposition est assortie d'une étude qui révèle que cette généralisation de l'offre de dépistage est coût-efficace.

Outre l'intérêt de répondre aux enjeux actuels de l'épidémie, cette approche présente l'opportunité de banaliser la proposition en lui retirant son caractère intrusif dans une sphère considérée comme intime que beaucoup de personnes ne souhaitent pas dévoiler ou qu'elles ne considèrent pas comme les exposant à un risque.

Cependant, les évolutions proposées ne remettent en rien en cause les principes sur lesquels le dépistage du VIH a été établi en France :

- respect du droit des personnes (confidentialité, possibilité d'anonymat, consentement préalable);
- large accessibilité (gratuité et diversité);
- poursuite de l'incitation au dépistage volontaire.

Le groupe d'experts considère que ces recommandations doivent être adoptées sans aucune restriction.

### **La mise en œuvre du dépistage**

#### ***Proposition de dépistage en population générale***

Devant la persistance d'un retard au dépistage affectant de façon plus particulière certains groupes de population ne considérant pas que leurs pratiques constituent un risque, il apparaît nécessaire d'étendre, de généraliser et de banaliser l'offre de dépistage du VIH [8].

Cette proposition de dépistage s'adresse par définition à l'ensemble de la population générale de 15 à 70 ans indépendamment de l'évaluation du risque d'exposition ou de contamination par le VIH. Cette approche doit permettre d'améliorer la détection précoce de l'infection par le VIH et de réduire le retard à la prise en charge. Elle est coût-efficace selon un travail de la HAS réalisé en 2009 et fondé sur une revue critique de la littérature et une modélisation médico-économique réalisée en partenariat avec l'InVS, le CRESGE et l'INSERM.

Elle pourrait, en outre, contribuer à une moindre stigmatisation, en rendant indépendantes la proposition de dépistage et la recherche de comportements à risque; en effet, la perception du public est encore trop souvent que la maladie est liée à des comportements marginaux, voire déviant qui ne le concernent pas. Cela peut permettre aussi à ceux qui ne peuvent ou ne souhaitent pas parler de leur sexualité de mieux accepter la proposition. Dans tous les cas, une telle proposition devra être réalisée de façon explicite et le résultat du test positif ou négatif devra être remis au patient qui, en cas de positivité, devra être orienté rapidement vers une prise en charge spécialisée.

Une information et une communication spécifiques doivent être réalisées afin d'informer le personnel de santé et la population générale de l'évolution de la stratégie de dépistage, insistant sur les bénéfices apportés par la connaissance de son statut, une prise en charge précoce et les traitements actuels.

Une évaluation de cette nouvelle stratégie est proposée après cinq ans, afin de mesurer la diminution du retard au diagnostic et à la prise en charge, de la morbi-mortalité et de celle du nombre de personnes contaminées qui l'ignorent :

- l'objectif de réduire le retard au diagnostic et d'améliorer la précocité de la prise en charge doit se traduire par une augmentation du taux de CD4 constaté au moment du dépistage (InVS, données de la DO VIH) et à l'initiation de la prise en charge médicale (INSERM, données DMI2/DOMEVIH);
- l'objectif de réduire la proportion de personnes infectées non diagnostiquées doit se traduire par un ratio [nombre de découvertes de séropositivité/nombre de nouvelles contaminations] significativement et durablement > 1 (InVS, données de la DO VIH; InVS et INSERM, estimations de l'incidence);

– tendre vers ces deux objectifs permettra d’obtenir une baisse du nombre de cas de Sida et du nombre de décès, actuellement stables (InVS, données de la DO Sida).

### ***Dépistage ciblé et régulier***

Parallèlement à cette proposition de dépistage en population générale, l’offre systématique de dépistage ciblé et régulier en fonction des populations et des circonstances doit être développée et inscrite dans la durée.

#### *Selon les populations*

Certaines populations devraient se voir offrir selon une fréquence régulière un test de dépistage du VIH :

- les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) ;
- les personnes hétérosexuelles ayant eu plus d’un partenaire sexuel au cours des douze derniers mois ;
- les populations des départements français d’Amérique (DFA) ;
- les usagers de drogues injectables (UDI) ;
- les personnes originaires d’une zone de haute prévalence, notamment d’Afrique subsaharienne et des Caraïbes ;
- les personnes en situation de prostitution ;
- les personnes dont les partenaires sexuels sont infectés par le VIH.

Chez les HSH, les UDI et chez les personnes multipartenaires originaires d’Afrique subsaharienne et des Caraïbes, cette proposition devrait se répéter tous les ans. Compte tenu de la prévalence élevée dans les départements français d’Amérique (DFA), une attention particulière devra être portée à la proposition de dépistage généralisé. En Guyane, où l’épidémie est considérée comme généralisée, les propositions méritent d’être réitérées chaque année. Compte tenu de la disposition géographique et des infrastructures sanitaires disponibles, des mesures spécifiques devront être mobilisées utilisant notamment des tests de dépistage rapide.

#### *Selon les circonstances*

Un test de dépistage de l’infection par le VIH devrait être systématiquement proposé, quelle que soit la population, dans un certain nombre de circonstances particulières :

- suspicion ou diagnostic d’IST ou d’hépatite B ou C ;
- suspicion ou diagnostic de tuberculose ;
- projet de grossesse ;
- interruption volontaire de grossesse (IVG) ;
- première prescription d’une contraception ;
- viol ;
- à l’entrée en détention ou en cours d’incarcération.

En outre il faut rappeler que la proposition systématique de dépistage lors de la première consultation prénatale doit être réitérée au 6<sup>e</sup> mois de grossesse aux femmes négatives exposées à un risque viral ainsi qu’à tous les pères à l’examen du 4<sup>e</sup> mois.

### ***Recours volontaire au dépistage orienté en fonction de l’exposition à un risque de contamination***

Le développement du recours au dépistage volontaire doit être encouragé et facilité. Les recommandations de la HAS préconisent :

#### *Dans les dispositifs non dédiés*

Sensibiliser les médecins généralistes au dépistage des populations exposées aux risques et développer l’utilisation des TDR dans les cabinets (voir chapitre « Organisation des soins ») ; envisager l’accès au dépistage de l’infection par le VIH auprès des laboratoires d’analyses de biologie médicale sans prescription médicale, sous réserve du respect des conditions de remise du résultat du test de dépistage. En cas de résultat positif, le biologiste propose un accompagnement au patient afin qu’une prise en charge préventive et thérapeutique puisse lui être proposée sans délai.

### *Évolution des dispositifs dédiés : CDAG/CIDDIST*

Aux recommandations déjà anciennes de fusion de ces deux structures et d'actions « hors les murs » [9], des recommandations concernant un renforcement de leurs capacités à assurer la continuité des soins et, lorsque les circonstances l'imposent, la prise en charge des accidents d'exposition, des bilans initiaux, voire un début de prise en charge thérapeutique. Ces nouvelles missions nécessiteraient des moyens adaptés, un développement de la formation et un renforcement de la professionnalisation.

### *Place du counseling*

Le *counseling* ou information-conseil a fait partie du dispositif d'offre de dépistage dès son initiation. Il consiste en une information et des conseils personnalisés afin de soutenir, d'accompagner et d'aider au changement de comportement. Cependant, il peut constituer un obstacle à un accès précoce au dépistage. En outre, son impact est mineur s'il est imposé ou réalisé par un personnel peu formé à le faire [10]. Aussi, dans le cadre d'une stratégie de dépistage généralisé, l'information-conseil personnalisée peut être limitée au consentement éclairé, à l'évaluation de la personne à recevoir les résultats et à l'énoncé des bénéfices individuels qui résultent de leur connaissance. En dehors de cette situation, cette pratique doit s'adapter aux différents contextes de l'offre de dépistage, notamment dans le cas d'une demande motivée par une situation d'exposition à des risques répétés ou en cas de résultat positif du test : cette pratique doit alors être réalisée par des personnels formés au *counseling*.

## **Les acteurs du dépistage**

### *Les professionnels de santé*

Cette stratégie nécessite la participation active des professionnels et structures de santé impliqués dans la délivrance des soins primaires, et en premier lieu des médecins généralistes qui doivent être les relais principaux de cette stratégie de proposition du test de dépistage à l'ensemble de la population.

D'autres intervenants doivent aussi être impliqués tels que les gynécologues, les centres de protection maternelle et infantile, les dispositifs d'accès aux soins primaires (permanences d'accès aux soins de santé, consultations de médecine générale en dispensaires publics pour les personnes en situation de précarité, dispositifs en direction des migrants), les centres de planification et d'éducation familiales, les services d'urgences hospitalières, après évaluation des expérimentations en cours. Par ailleurs un test de dépistage pourrait également être proposé plus largement à la population générale lors d'un recours aux soins hospitaliers quel qu'il soit, notamment dans les services d'urgences. Dans le rapport de la HAS, on parlait d'une hypothèse d'une prévalence de l'infection à VIH non diagnostiquée chez l'adulte de 1 pour 1000. Dans l'étude ANRS URDEP en cours, programme de dépistage dans six services d'urgences de la région parisienne, les données préliminaires concernant la découverte de séropositivité estiment cette prévalence entre 4 et 9/1000 (IC 95 %), montrant la pertinence de cette démarche pour diagnostiquer plus précocement l'infection à VIH.

### *Les associations*

Les associations complètent le maillage et la diversité de l'offre de dépistage permettant ainsi aux personnes susceptibles d'être intéressées de trouver une offre adaptée à leurs attentes dans un lieu et à des horaires qui leur paraissent plus accessibles que d'autres. La proximité des intervenants issus de ces communautés et ayant l'expérience du *counseling* préventif peut également concourir à une offre plus adaptée. La diversification de l'offre de dépistage doit naturellement prendre en compte les associations. Leurs programmes complètent l'offre des CDAG, soit en orientant vers elles les personnes intéressées par le dépistage, soit en leur offrant un lieu pour le dépistage hors les murs.

Comme le montrent deux projets expérimentaux implantés en milieu communautaire HSH (dépistage médicalisé pour le CHECK POINT du Kiosque et non médicalisé pour AIDES/ANRS-COMTEST), on peut attendre de ces programmes de dépistage volontaire une offre

de prévention adaptée et des taux de découverte de séropositivité en rapport avec la prévalence dans les populations visées; les premiers résultats sont respectivement de 15 p. 1000 pour le Kiosque et de 29 p. 1000 pour AIDES. En conséquence, l'utilisation des TDR est un moyen de favoriser l'accès au dépistage pour des populations soit éloignées des dispositifs classiques soit nécessitant un recours régulier au dépistage. La place des associations est dans ce contexte cruciale.

Dans son premier volet de recommandations d'octobre 2008, la HAS aborde la place des TDR dans les stratégies de dépistage et de diagnostic biologique de l'infection du VIH comme « un outil intéressant complémentaire au modèle classique de dépistage » et en définit le cadre d'utilisation en particulier pour des acteurs autres que des professionnels de santé. Si l'obtention d'un consentement éclairé de la personne souhaitant se dépister reste de rigueur, la HAS précise les conditions de la mise en place d'un système d'assurance qualité préalable indispensable à l'utilisation des TDR. Celui-ci doit offrir un cadre susceptible de se garantir de toute erreur de manipulation et d'interprétation des TDR (formation spécifique, habilitation des personnes réalisant les tests et évaluation régulière de leurs compétences) ainsi que de la fiabilité des tests utilisés. La question de l'accès à un réseau en aval pour une confirmation éventuelle d'une infection au VIH et une prise en charge médicale se pose peut-être avec plus d'acuité dans le cas où ces tests sont réalisés par des intervenants associatifs habilités. Ce maillage nécessitera de nouveaux partenariats respectueux des compétences complémentaires entre acteurs associatifs et médicaux.

## Nouvelles approches de prévention

La prévention a été essentiellement fondée jusqu'à maintenant 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 [11].

Cependant, les interventions fondées sur ces programmes de modification des comportements, y compris la promotion de l'abstinence, n'ont pas entraîné de modification substantielle des comportements à risque à moyen terme, ni surtout de bénéfice sur la progression de l'épidémie [12]. La prévention combinée associe les méthodes de prévention comportementales, l'élargissement des indications traditionnelles du dépistage et le traitement antirétroviral dans un but de réduction de la transmission du VIH. L'accent est mis aujourd'hui sur la nécessité de proposer une offre élargie de méthodes de prévention plutôt que de mettre en avant une ou deux de ces stratégies au détriment des autres [13]. La prévention combinée [14] est une stratégie de santé publique qui doit également intégrer des politiques structurelles favorables au recours aux services de santé et à l'amélioration des conditions de vie.

### *Les outils de la prévention*

#### *Les méthodes visant à modifier les comportements*

À ce jour, les stratégies comportementales représentent l'essentiel des méthodes mises en œuvre pour lutter contre l'épidémie en France. Elles visent à inciter les individus à modifier leur comportement afin de limiter autant que faire se peut les conditions qui les exposent à un risque de transmission. Des succès indiscutables ont été obtenus auprès des usagers de drogues intraveineuses qui ont adopté très rapidement l'usage de matériel stérile, dès lors qu'il a été rendu disponible et se sont engagés massivement dans l'usage des produits de substitution [15]; bien qu'il puisse exister des progrès à accomplir, notamment en ce qui concerne l'accompagnement des injecteurs ou dans les lieux de privation de liberté, ces méthodes ont permis une réduction considérable de la prévalence et des nouvelles contaminations dans cette population.

La modification des comportements sexuels se heurte à des obstacles multiples. L'abstinence promue dans certains programmes, en particulier dans les pays en développement, n'a montré aucun résultat significatif sur l'adoption de cette pratique dans la population générale, chez les séronégatifs ou les séro-ignorants [16]; en revanche, de nombreuses enquêtes montrent que l'abstinence sur des durées prolongées, le plus souvent subie, est pratiquée par 35 à 70 % des personnes infectées par le VIH [17].

Dans les années 1980, la réduction du nombre de partenaires a été observée chez les HSH en Europe et aux États-Unis suite à une forte mobilisation communautaire sur la thématique du «*safer sex*». La gravité de la situation communautaire des HSH face à l'épidémie de VIH actuelle en France justifie qu'une telle évolution soit de nouveau encouragée. En effet, l'épidémie a repris sa progression de façon très préoccupante dans la population des HSH. Cette population se caractérise principalement par son multipartenariat (77 % ont plus d'un partenaire occasionnel dans les douze derniers mois), et sa haute prévalence du VIH (14 %).

Le report du premier rapport sexuel est promu dans certaines situations où la précocité de ces rapports est constatée. Cette méthode a pu obtenir certains succès, en coordination avec des projets de contrôle des naissances, objectivés par un recul des grossesses précoces. Le taux de grossesses précoces (chez les jeunes filles de moins de 15 ans) est particulièrement important en Guyane, région où l'épidémie est très active. Le report de l'âge du premier rapport sexuel, à partir d'une approche sur la réduction des risques sexuels, l'information sur la contraception et la prise en compte des déterminants sociaux, pourrait dans cette région faire partie d'une stratégie de lutte contre l'épidémie.

Bien que la promotion de l'usage du préservatif masculin ou féminin ait représenté le socle des stratégies de communication en France et que leur usage ait pu augmenter, cet usage se révèle insuffisant pour réduire significativement l'incidence du VIH surtout dans les populations les plus affectées. L'efficacité du préservatif pour prévenir la transmission du VIH, quasi parfaite en théorie, apparaît soumise aux conditions de son utilisation. Les études menées sur des cohortes d'utilisateurs montrent que même dans les groupes d'utilisateurs les plus rigoureux, alléguant un usage absolument systématique du préservatif pour toute pratique de pénétration, des transmissions sont constatées. Dans la vie réelle, le préservatif systématiquement et correctement utilisé réduit le risque de transmission du VIH, selon les études, de 90 à 95 % par rapport à l'absence de protection [11]. La réduction est donc très importante, mais on ne peut pour autant parler d'une absence totale de risque. Elle décroît évidemment d'autant plus fortement que l'usage est moins systématique. Les limites de la prévention par le préservatif sont connues : usage non systématique, mésusage, rupture. L'usage du préservatif doit cependant continuer à être promu, d'autant qu'il permet d'assurer une protection contre les autres IST.

L'adaptation des pratiques sexuelles en fonction du risque estimé de transmission selon les pratiques reste très difficile à intégrer dans un comportement individuel, dans des actions par essence émotionnelles, d'autant plus que certains groupes ont recours à des substances psychoactives pour augmenter/améliorer l'activité sexuelle, ce qui a été démontré comme étant un facteur de risque de contamination pour le VIH chez les HSH aux États-Unis [18]. De plus :

- l'échelle des risques reste très difficile à établir, particulièrement dans les situations à risque faible;
- la multiplication de pratiques à faible risque finit par produire un nombre de contaminations significatif.

La prise en compte du statut sérologique des partenaires devrait permettre une adaptation plus appropriée des pratiques. Cependant, en France, seulement 52 % des gays ont réalisé un test du VIH dans l'année précédente. Cette situation est bien entendu encore moins favorable parmi tous ceux qui ne se considèrent pas exposés, tels les hommes socialement hétérosexuels qui ont des rapports sexuels occasionnels avec des hommes, chez lesquels le dépistage du VIH est peu réalisé. L'intérêt de pouvoir prendre en compte le statut des partenaires pour adapter ses pratiques sexuelles à cette situation plaide très fortement en faveur de l'incitation au dépistage préalable à une relation sexuelle non protégée. Elle nécessite, cependant, de renforcer la capacité et les possibilités de communiquer sur ce sujet, ce qui reste aujourd'hui difficile dans de nombreuses situations. En

conséquence, le recours à la connaissance réciproque du statut sérologique du partenaire est plus adapté à une relation durable qu'à des relations occasionnelles, en particulier dans les populations à haute prévalence.

Aucune de ces méthodes appliquée isolément ne permet une diminution significative de l'incidence de l'infection par le VIH en situation d'épidémie généralisée ou même concentrée.

L'analyse des situations ou des pays où l'incidence a diminué [11] permet de tirer plusieurs leçons :

- les modifications de comportement doivent être obtenues chez la majorité des personnes exposées et ces modifications doivent s'inscrire dans la durée. Cela nécessite un soutien politique déterminé, relayé par les différentes institutions publiques et privées ainsi que la société civile ;
- une communication diversifiée par des canaux multiples portant sur des messages simples et clairs sur les options précitées, leurs avantages et leurs limites, permettant aux individus de pouvoir choisir en fonction des situations dans lesquelles ils sont placés ;
- l'engagement des personnes les plus concernées, patients ou associations communautaires, est essentiel en ce qui concerne tant la conception que la production ou la transmission des messages.

### ***Les méthodes biomédicales [19]***

#### *Le dépistage : un outil de prévention*

On estime que 70 % des contaminations sexuelles par le VIH sont provoquées par des personnes qui ne connaissent pas leur statut sérologique [11]. En effet, la probabilité de modifier son comportement sexuel en adoptant des conduites préventives est deux à trois fois plus importante lorsque l'on se sait contaminé que si on l'ignore ou même si on le craint. En France 50 000 (32 000 à 68 000) personnes ne savent pas qu'elles sont porteuses du VIH et sont susceptibles de le transmettre. Connaître son statut sérologique doit représenter une responsabilité nouvelle au même titre que de se protéger et protéger autrui en utilisant les méthodes de prévention comportementales. Le recours au test de dépistage rapide (TDR) est souvent avancé comme une solution sinon pour mieux dépister, du moins pour le faire plus souvent chez ceux qui n'ont pas accès aux structures de soins ni aux dispositifs de prévention.

Cette simple connaissance reste cependant insuffisante s'il existe des obstacles à la communiquer à ses partenaires. Ces obstacles restent majoritaires dans la société en général, y compris dans les communautés où la prévalence de la maladie est très élevée telles que les HSH, les migrants ou les personnes originaires des DFA. Le questionnement sur le statut sérologique du partenaire ou la divulgation de son propre statut restent très minoritaires dans ces populations, que ce soit dans les relations occasionnelles ou plus durables. C'est dire l'importance dans ce contexte de mettre tout en œuvre pour renforcer le droit des personnes, lutter contre la discrimination et la stigmatisation.

Dans cette optique, aborder les difficultés rencontrées par les personnes à dire leur séropositivité à leurs partenaires est susceptible de les aider. Les professionnels de santé ainsi que les associations de lutte contre la maladie ou les associations communautaires en contact avec des personnes séropositives doivent les aider à acquérir les capacités à dévoiler leur sérologie en fonction des contextes.

#### *Utilisation du traitement antirétroviral comme outil de prévention*

Il n'existe aujourd'hui aucun doute sur le fait que le traitement antirétroviral contribue à réduire le risque de transmission du VIH. L'exemple le plus spectaculaire est celui de la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant, dont l'efficacité est supérieure à 99 % lorsque la mère bénéficie d'un dépistage et d'un traitement antirétroviral efficace.

#### *LE TRAITEMENT POSTEXPOSITION (TPE)*

Bien que disponible depuis plus de dix ans dans un certain nombre de pays, dont la France, en cas d'«accident de prévention», ce traitement a été peu évalué au plan opérationnel. Son intérêt en santé publique n'est pas conforté par les études, qu'il s'agisse

d'études coût-efficacité [20], de modélisations de son impact direct sur le nombre de contaminations prévenues ou d'évaluations de son effet indirect potentiel sur l'évolution des comportements [21]. Il garde néanmoins tout son intérêt au niveau individuel (voir chapitre «Accidents d'exposition») pour les personnes habituées à se protéger avec l'usage systématique du préservatif, au sein d'un couple sérodifférent ou lors de rapports avec un partenaire occasionnel de statut indéterminé. Le TPE ne peut pas représenter une stratégie efficace pour les personnes multipliant les rapports non protégés avec des partenaires occasionnels, en particulier au sein d'une population à très forte prévalence. Son évaluation et son accessibilité nécessitent d'être améliorées. En effet, il faudrait envisager l'élargissement de la possibilité de prescrire le TPE dans les CDAG/CIDDIST et chez certains médecins généralistes, et la disponibilité de kits d'antirétroviraux pour 72 h de traitement dans les pharmacies de ville.

#### LE TRAITEMENT DES PERSONNES ATTEINTES

Plusieurs types d'arguments épidémiologiques concourent à établir que les patients sous traitement antirétroviral efficace transmettent beaucoup moins le VIH à leurs partenaires. La corrélation entre le niveau de virémie plasmatique et le risque de transmission est établie [22].

Des études rétrospectives et observationnelles confortent cette notion. Une méta-analyse portant sur 11 études longitudinales comportant 5021 couples hétérosexuels sérodifférents [23] a montré une corrélation entre le niveau de virémie plasmatique et le risque de transmission (plus la virémie est basse, moins le risque est important) en l'absence de traitement antirétroviral; le taux de transmission observé chez les patients sous ARV était de 0,46 (95 % CI 0,19-1,09) pour 100 patients-années; pour ceux ayant une virémie plasmatique < 400 copies/mL sous antirétroviraux le taux de transmission était de zéro (97,5 % CI 0-1,27) pour 100 patients-années. Dans cette méta-analyse, le taux de transmission était réduit de 92 % chez les patients sous ARV en comparaison avec ceux qui n'étaient pas traités.

La dernière étude en date [24] a été réalisée sur 3381 couples sérodifférents dont 349 des personnes infectées ont débuté un traitement antirétroviral. Une seule contamination sur 103 est survenue à partir d'une personne recevant des antirétroviraux correspondant à un taux de transmission de 0,37 (95 % CI 0,09-2,04) pour 100 patients-années en comparaison avec des taux de transmission de 2,24 (1,84-2,72) pour 100 patients-années à partir des personnes non traitées, ce qui correspond à une réduction de 92 % (ratio d'incidence ajusté : 0,08, 95 % CI 0,00-0,57, P = 0,004).

Des études de cohorte ont également été réalisées évaluant les bénéfices des traitements antirétroviraux. Une réduction de 60 % du nombre de cas de contamination par le VIH a été attribuée au traitement antirétroviral dans une cohorte homosexuelle masculine à San Francisco [25] et une réduction de 53 % 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 [26]. Plus récemment, une étude au Canada a rapporté une réduction de 50 % des contaminations attendues [27, 28].

Dans le prolongement de ces données, les résultats de différents travaux de modélisation font apparaître que, pour obtenir un impact sur la dynamique de l'épidémie, les variables essentielles sont l'aptitude des systèmes de santé à dépister les personnes infectées, le pourcentage de personnes sous traitement parmi les personnes infectées, la précocité de l'initiation au traitement et la bonne observance. Une augmentation de la fréquence des pratiques à risque peut cependant venir contrebalancer l'impact positif des traitements. Sur la base de ces résultats, l'OMS [29] a développé un modèle statistique dont l'intérêt essentiel est d'identifier les variables susceptibles de réduire l'incidence et qui conclut par ailleurs à la perspective théorique d'une éradication de l'épidémie d'ici à 2050. Ce modèle repose sur une stratégie de dépistage portant sur toute la population, et de traitement immédiat de ceux qui sont infectés. Dans chacun des modèles développés, la baisse de l'incidence apparaît à partir du moment où 50 % des personnes infectées sont sous traitement; la composition et la nature du réseau sexuel auquel les personnes appartiennent influent aussi sur la fréquence avec laquelle le dépistage doit être proposé

[30]. L'ensemble des modèles conclut à un surcoût initial, mais à une diminution rapide des coûts dès que la prévalence de la maladie commence à diminuer.

L'intérêt du traitement antirétroviral en prévention ne pourra être mieux précisé 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 sérodifférents (essai HPTN 052, [www.hptn.org](http://www.hptn.org)). Cet essai concerne des personnes infectées par le VIH ayant plus de 350 CD4/mm<sup>3</sup>, qui sont randomisées pour recevoir un traitement immédiat, ou seulement lorsque le taux de CD4 est en dessous de 250/mm<sup>3</sup>, ou lorsque des symptômes se développent. Les résultats de cette étude ne seront cependant connus qu'à la fin de 2014, sachant que les recommandations actuelles de mise au traitement émises par l'OMS préconisant l'initiation des ARV en dessous de 350 CD4/mm<sup>3</sup> risquent de rendre sa réalisation impossible.

L'ensemble des données disponibles à ce jour suggère un impact favorable de la mise au traitement antirétroviral sur l'extension de l'épidémie [31-33] d'autant que la crainte de voir abandonner les autres moyens de prévention n'est pas confirmée [24, 34]. Une réflexion sur la manière d'utiliser au mieux le traitement, comme un outil parmi d'autres des politiques de prévention, est donc justifiée. D'ores et déjà, il est recommandé d'accéder à la demande des personnes infectées qui souhaiteraient bénéficier d'un traitement dans le seul but de réduire le risque de transmission à leurs partenaires, indépendamment du nombre de lymphocytes CD4. La diminution de la « charge virale communautaire » [25] qui rend compte à la fois du nombre de personnes dépistées, du pourcentage de personnes traitées et de l'efficacité des traitements administrés dans une population donnée, pourrait représenter une très forte contribution à la réduction de la transmission. Cette opportunité plaide très fortement en faveur de l'élargissement de l'offre de dépistage ainsi que pour l'augmentation du seuil d'indication thérapeutique des lymphocytes CD4 à 500/mm<sup>3</sup>.

### **La prévention combinée en population : les conditions du succès**

La prévention combinée en population associe les méthodes de prévention comportementales, l'élargissement des indications traditionnelles du dépistage et le traitement antirétroviral dans un but de réduction de la transmission du VIH. Le succès de la mise en œuvre de la prévention combinée ne repose pas sur la seule qualité de la stratégie définie *ex nihilo*. Les politiques de santé dépendent de facteurs externes qui doivent être eux aussi combinés comme l'engagement politique et les moyens donnés aux agences chargées des politiques publiques de prévention.

#### ***Un soutien politique***

La prévention combinée nécessite un engagement soutenu de l'ensemble des acteurs des politiques de santé : médicaux, soignants, associatifs, administrations de la santé ou agences de santé. Cet engagement en faveur d'une politique de prévention visant à améliorer la précocité de la prise en charge et à amplifier l'impact de la prévention sur la dynamique de l'épidémie doit bénéficier d'un engagement constant des autorités de santé. De plus, compte tenu des conditions sociales nécessaires à la prévention et à la qualité de la prise en charge, l'engagement politique ne peut être réduit au seul secteur de la santé. Les politiques de sécurité intérieure, d'immigration doivent s'appropriier les enjeux de la prévention combinée. Les études coût-efficacité ont démontré l'intérêt d'un dépistage élargi, dont le coût additionnel pourrait être en partie compensé par la réduction globale des coûts du dépistage induite par la suppression du deuxième test Elisa. Les services chargés du budget de l'État doivent donc également considérer les bénéfices économiques d'un engagement fort pour le dépistage élargi.

#### ***Une organisation sanitaire adaptée***

Prévention et soins étant intimement liés, l'offre doit être adaptée aux besoins des personnes (voir chapitres « Organisation des soins et Suivi »). L'éducation thérapeutique dans toutes ses dimensions doit être valorisée à la hauteur des enjeux.

### ***Des campagnes de communication***

Depuis plusieurs années l'INPES construit une communication ciblée sur les groupes les plus exposés en utilisant des moyens diversifiés. Le travail auprès des professionnels de santé est également constant. La promotion de la prévention combinée nécessite de construire de nouveaux messages destinés à la population générale. Ils doivent être élaborés de la manière la plus consensuelle possible avec la participation des personnes concernées, des associations de lutte contre la maladie, des associations communautaires et de la société civile.

### ***La mobilisation des associations***

Dans divers projets d'intervention ou de recherche, les associations sont présentes aux différentes étapes du dépistage : au moment de l'information sur l'intérêt du dépistage, lors du conseil avant/pendant le dépistage, lors de la remise du résultat, lors de l'entrée dans la prise en charge médicale.

Les liens existant aujourd'hui entre des associations de lutte contre le Sida et des services hospitaliers ou de dépistage prennent des formes variées : des actions classiques de prévention primaire et, depuis quelques années, des actions de dépistage. Au niveau du dépistage il peut s'agir de l'orientation des personnes (migrants, Aremedia, avec la CDAG de l'hôpital Fernand-Vidal), de dépistages « hors les murs » (par exemple bus sur le parking de la plage de l'Espiguette, Gard, haut lieu de rencontre des HSH) ou du travail autour de l'annonce de l'infection. Une partie du suivi des personnes en situation de grande précarité est assurée dans des centres de santé (Caso de Médecins du monde, Case de santé à Toulouse). Il existe aussi des initiatives dans le domaine de la santé sexuelle (le 190 à Paris).

La présence associative, communautaire participe aussi utilement à la prise en charge médicale en complétant le travail social hospitalier surchargé, dans une logique d'accompagnement des malades qui serait à formaliser et à structurer, en apportant des services offrant un plus grand confort aux personnes hospitalisées (par exemple repas adaptés, collectifs, soutien aux personnes isolées).

### ***Une évaluation scientifique de l'impact des nouvelles stratégies***

Les nouvelles stratégies de dépistage recommandées doivent au moment de leur mise en œuvre s'inscrire dans un cadre permettant leur évaluation quand elles ne sont pas déjà développées dans un cadre de recherche. La pérennisation, l'ajustement ou l'abandon des dispositifs doivent s'appuyer sur les résultats de leur évaluation.

## **Points forts**

- **En France 50 000 personnes ignorent qu'elles sont contaminées par le VIH ou ne se font pas suivre.**
- **Ces personnes sont à l'origine de plus des deux tiers des nouvelles contaminations.**
- **Le rattrapage du dépistage de ces personnes et leur traitement pourraient réduire le nombre de nouvelles contaminations survenant en France.**
- **Un surcroît de décès de 10,9 % est attribuable à une prise en charge tardive.**
- **Le traitement antirétroviral réduit considérablement le risque de transmission.**
- **En France, les stratégies usuelles de prévention n'ont pas permis de réduire l'incidence de l'infection par le VIH.**
- **La prévention combinée en population associe les méthodes de prévention comportementales, l'élargissement des indications traditionnelles du dépistage et le traitement antirétroviral dans un but de réduction de la transmission du VIH.**

## Le groupe d'experts recommande :

- de promouvoir les stratégies de prévention biomédicale (dépistage, TPE et traitement des personnes atteintes) en complément des méthodes de prévention classique ;
- d'appliquer les recommandations de la HAS concernant le dépistage :
  - . dépistage en population générale, dont la promotion doit être assurée dans le grand public,
  - . dépistage ciblé et régulier, selon les populations et les circonstances ;
- de redéfinir le discours de prévention autour de la complémentarité entre les différents outils dans une logique de prévention combinée en population.

## Méthodes exploratoires ou non applicables

– **Les vaccins anti-VIH** : la mise à disposition d'un vaccin permettant d'éviter la contamination par le VIH serait une condition importante pour contrôler l'extension de l'épidémie à condition de le rendre disponible pour tous ceux qui en auraient besoin. Cependant, les tentatives pour développer un vaccin préventif ont abouti jusqu'à présent à un échec. 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 adénoviral [36, 37]. Cependant, les résultats obtenus en 2009 d'un essai vaccinal mené en Thaïlande [38] ont révélé une réduction modeste du risque de contamination dont la pertinence est discutée. Dans ce contexte, le délai avec lequel un vaccin pourrait être disponible reste impossible à préciser.

– **Les 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 a échoué, sans doute à cause de l'effet irritant de ces microbicides sur les muqueuses [39-41]. Au contraire, il a été constaté une augmentation du risque d'infection lié à l'usage de ces microbicides. Les résultats d'un essai international suggèrent la possible efficacité d'un gel microbicide d'application vaginale, le PRO2000 (CROI 2009). Une autre étude en cours portant sur le même produit pourra peut-être permettre de confirmer ces résultats pour la fin de l'année. Une nouvelle génération de microbicides, à base d'antirétroviraux (ténofovir associé ou non au FTC notamment) est à l'étude et pourrait s'avérer une piste prometteuse pour l'avenir [42, 43]. Des essais cliniques sont actuellement en cours afin de mettre au point un anneau vaginal diffusant en continu la dapivirine. Si l'étude préalable montre une bonne tolérance, les tests d'efficacité seront ensuite menés chez des femmes de différentes communautés africaines. Les résultats demanderont donc quelques années avant d'être connus.

– **La circoncision masculine** : trois études, contrôlées et randomisées, ont révélé une réduction du risque de transmission de la femme à l'homme de 50 à 60 % chez les hommes adultes circoncis [44-46].

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 [47]. En outre, cette pratique n'a pas démontré de bénéfice dans la prévention des relations sexuelles entre hommes, ni dans la prévention des contaminations des femmes partenaires d'hommes circoncis [48]. Elle ne se substitue donc pas aux autres méthodes préconisées, et ne concerne pas les pays industrialisés.

– **Le traitement des infections sexuellement transmissibles** : Il est démontré que la présence d'infections sexuellement transmissibles augmente significativement le risque de transmission du VIH [5], 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 [49-53]. Tous les essais proposant une prévention secondaire des infections herpétiques dans le but de réduire la transmission et/ou la sensibilité à l'acquisition du VIH ont apporté des résultats décevants. Le dépistage et le traitement des IST restent néanmoins nécessaires et doivent être améliorés dans leur mise en œuvre pour les populations les plus exposées ou vivant avec le VIH, dans un but de santé individuelle et de santé publique, mais la réalité des effets indirects espérés sur la progression de la transmission du VIH reste très incertaine.

– **Le traitement préexposition** : le bénéfice d'un traitement préexposition au SIV a été évoqué par la démonstration de la protection de singes rhesus macaques lors d'injections sous-cutanées quotidiennes de ténofovir associé à l'emtricitabine. Des essais cliniques réalisés chez des personnes indemnes d'infection par le VIH sont en cours et ont déjà démontré une tolérance satisfaisante. Mais l'efficacité n'est à ce jour pas établie. Ces essais de traitement préexposition, qui concernent des populations ayant des pratiques à risque élevé, se révèlent difficiles à accomplir du fait de problèmes scientifiques, logistiques, politiques et éthiques [54]. À ce jour, cette pratique ne peut être recommandée, tant au niveau individuel que vis-à-vis de populations exposées aux risques.

Chez les HSH, « IPrex » est un large essai qui a lieu aux États-Unis et dans plusieurs autres pays en Afrique et en Asie chez des hétérosexuels. Il propose un traitement préventif continu (avec l'association ténofovir-emtricitabine) avant l'exposition au VIH ; les résultats sont attendus pour la fin de l'année 2010. Selon les résultats des études en cours à partir d'une prise continue de la prophylaxie, un essai intermittent chez des homosexuels pourrait être entrepris en France et au Québec sous l'égide de l'ANRS après qu'une consultation de la communauté aura été réalisée.

## Prison

Le livret d'accueil délivré aux arrivants par l'administration pénitentiaire et le livret de présentation de l'UCSA doivent informer sur la prévention VIH/VHC/IST, l'accès aux préservatifs et au TPE.

La proposition de dépistage doit être faite à l'entrée et renouvelée régulièrement au cours de l'incarcération, accompagnée d'un accès à de l'information et de l'éducation à la santé. Le rendu des résultats doit être amélioré.

Le personnel des prisons doit être formé à la prévention et à l'intérêt du TPE.

Les préservatifs doivent être en accès libre, des stratégies de substitution aux opiacés et des programmes d'échange de seringues doivent être assurés pour réduire la transmission du VIH, des hépatites et des IST.

Le travail de prévention auprès des détenus gagnerait à impliquer les associations intervenant en détention, en coordination avec les UCSA.

## BIBLIOGRAPHIE

### Dépistage

1. CAZEIN F, PILLONEL J, IMOUNGA L et al. Surveillance du dépistage et du diagnostic de l'infection VIH et du Sida, France, 2008. BEHWeb 2009 (2). Disponible en ligne : [www.invs.sante.fr/behweb/2009/02/r-1.htm](http://www.invs.sante.fr/behweb/2009/02/r-1.htm).
2. 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.
3. Conseil national du Sida (CNS). Rapport sur l'évolution du dispositif de dépistage de l'infection par le VIH en France. Novembre 2006 : [www.cns.sante.fr/spip.php?article263](http://www.cns.sante.fr/spip.php?article263).
4. 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.

5. Haute Autorité de santé. Dépistage de l'infection par le VIH en France – Stratégies et dispositif de dépistage. Octobre 2009. Disponible en ligne : [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/argumentaire\\_depistage\\_vih\\_volet\\_2\\_vfv\\_2009-10-21\\_16-49-13\\_375.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/argumentaire_depistage_vih_volet_2_vfv_2009-10-21_16-49-13_375.pdf).
6. Conseil national du Sida (CNS). Note valant avis sur la commercialisation des autotests VIH. Décembre 2004 : [www.cns.sante.fr/spip.php?article231](http://www.cns.sante.fr/spip.php?article231)
7. ROUSSEAU-GIRALAC. SCHMIEDER E. La prévention sanitaire des maladies sexuellement transmissibles, du Sida et de la tuberculose. Rapport IGAS, janvier 2003, n° 2002, 153.
8. 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.
9. 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.
10. WEINHARDT LS, CAREY MP, JOHNSON BT et al. Effects of HIV counseling and testing on sexual riskbehavior : a meta-analytic review of published research, 1985-1997. *Am J Public Health*, 1999, 89 : 1397-1405.

### Nouvelles méthodes de prévention

11. COATES T J, RICHTER L, CACERES C. Behavioural strategies to reduce HIV transmission : how to make them work better. *Lancet*, 2008, 372 (9639) : 669-684.
12. UNAIDS. Report for the global AIDS epidemic. Geneva : UNAIDS, 2009.
13. BERTOZZI SM, LAGA M, BAUTISTA-ARREDONDO S et al. Making HIV prevention programmes work. *Lancet*, 2008, 372 : 831-844.
14. MICHAEL MERSON, NANCY PADIAN, THOMAS J COATES et al. Combination HIV prévention *Lancet*, 2008, 372 : 1805-1806.
15. WODAK A. The role of harm reduction in controlling HIV among injecting drug users. *AIDS*, 2008, 22 (Suppl 2) : S81-S92.
16. SANTELLI JS., Medical accuracy in sexuality education : ideology and the scientific process. *Am J Public Health*, 2008, 98 (10) : 1786-1792
17. BOUHNIK AD, PRÉAU M, SCHILTZ MA et al. Sexual difficulties in people living with HIV in France – Results from a large representative sample of outpatients attending French hospitals (ANRS-EN12-VESPA). *AIDS*, 200, 12 (4) : 670-676.
18. KOBLIN BA, HUSNIK MJ, COLFAX G et al. Risk factors for HIV infection among men who have sex with men. *AIDS*, 2006, 20 : 731-739.
19. PADIAN NS, BUVÉ A, BALKUS J et al. Biomedical interventions to prevent HIV infection : evidence, challenges, and way forward. *Lancet*, 2008, 372 : 585-599.
20. GUINOT D, HO MT, POYNTEEN IM et al. Cost-effectiveness of HIV nonoccupational post-exposure prophylaxis in Australia. *HIV Medicine*, 2009, 10 : 199-208.
21. POYNTEEN IM, SMITH DE, COOPER DA et al. The public health impact of widespread availability of nonoccupational postexposure prophylaxis against HIV. *HIV Medicin*, 2007, 8 : 374-381.
22. 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.
23. ATTIA S, EGGER M, MULLER M et al. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy : systematic review and meta-analysis. *AIDS*, 2009, 23 : 1397-1404.
24. DONNEL D, BAETEN JM, KIARIE J et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy : a prospective cohort analysis. *Lancet*. 2010 Jun 12; 375 (9731) : 2092-2098
25. DAS-DOUGLAS M, CHU P, SANTOS G-M et al. Decreases in community viral load are associated with a reduction in new HIV diagnoses in San Francisco. Program and abstracts of the 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 16-19, 2010, San Francisco, California. Abstract 33.
26. 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.
27. 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.
28. LIMA VD, HOGG RS, MONTANER JS. Expanding HAART treatment to all currently eligible individuals under the 2008 IAS-USA Guidelines in British Columbia, Canada. *Lancet*, 200, 373 (9657) : 48-57.
29. GRANICH RM, GILKS F, DYE C et al. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission : a mathematical model. *Lancet*, 2009, 373 (9657) : 48-57.
30. DODD PJ, GARNETT GP, HALLETT TB. Examining the promise of HIV elimination by 'test and treat' in hyperendemic settings. *AIDS*, 2010, 24 : 729-735.
31. 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.

32. 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.
33. GARNETT GP, BARTLEY L, ANDERSON RM. Antiretroviral therapy to treat and prevent HIV/AIDS in resource-poor settings. *Nat Med*, 2002, 8 : 651-654.
34. 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.
35. Conseil national du Sida. Avis suivi de recommandations sur l'intérêt du traitement comme outil novateur de la lutte contre l'épidémie à VIH. Avril 2009 : [www.cns.sante.fr/spip.php?article 294](http://www.cns.sante.fr/spip.php?article 294).

### Méthodes exploratoires

36. 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.
37. COHEN J. Did Merck's failed HIV vaccine cause harm ? *Science*, 2007, 318 : 1048-1049.
38. SUPACHAI RERKS-NGARM, PUNNEE PITISUTTITHUM, SORACHAI NITAYAPHAN et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to Prevent HIV-1 Infection in Thailand. *NEJM*, 2009, 361 : 2209-2220.
39. 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.
40. 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.
41. RAMJEE G, GOVINDER R, MORAR NS et al. A South Africa's experience of the closure of the cellulose sulphate microbicide trial. *PLoS Med*, 2007, 4 : e235.
41. 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.
42. GARCIA-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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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 : [www.cns.sante.fr/spip.php?article277](http://www.cns.sante.fr/spip.php?article277)
48. BAETEN J.M., DONNELL D, KAPIGA SH et al. Male circumcision and risk of male-to-female HIV-1 transmission : a multinational prospective study in African HIV-1-serodiscordant couples. *AIDS* 2010, 24 ; 737-744
49. G ROSSKURTH H, M OSHA F, T ODD 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.
50. AMALI A, IOGLEY M, AKIYINGI 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.
51. AWER MJ, EWANKAMBO NK, ERWADDA 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.
52. 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.
53. CELUM C. HSV-2 suppressive therapy for prevention of HIV acquisition : results of HPTN 039 [abstract]. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, 2008, 15 : 32LB.
54. SINGH JA, MILLS EJ. The abandoned trials of pre-exposure prophylaxis for HIV : what went wrong ? *PLoS Med*, 2005, 2 : e234.

# 5

## Traitement antirétroviral

### Introduction

Depuis la publication en 2008 des précédentes recommandations du groupe d'experts sur la prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH, des données nouvelles doivent être prises en compte et justifient la présente actualisation :

- résultats d'études de cohorte sur le moment optimal pour débiter le traitement antirétroviral ;
- meilleure compréhension des effets du VIH sur l'inflammation et l'activation immunitaire et de leurs conséquences cliniques ;
- confirmation de la réduction du risque de transmission sexuelle du VIH chez les personnes sous traitement antirétroviral efficace ;
- mise sur le marché de nouveaux antirétroviraux ;
- évaluation de nouvelles associations thérapeutiques ;
- les résultats négatifs de deux essais de phase III montrant l'inefficacité clinique de l'interleukine-2. Néanmoins, la recherche clinique en immunothérapie se poursuit dans d'autres directions.

Le plan de ce chapitre est le suivant :

- quels sont les objectifs du traitement antirétroviral ?
- quand débiter un premier traitement antirétroviral ?
- par quel traitement antirétroviral faut-il commencer ?
- prise en charge des situations d'échec virologique
- gestion d'un traitement virologiquement efficace

Les situations particulières (VIH-2, grossesse, primo-infection, co-infection avec les virus des hépatites virales, enfants...) sont détaillées dans les chapitres spécifiques correspondants.

### Objectifs du traitement antirétroviral

À titre individuel, l'objectif principal du traitement antirétroviral est d'empêcher la progression vers le Sida en maintenant ou en restaurant un nombre de lymphocytes CD4 > 500/mm<sup>3</sup>. Dans la cohorte COHERE, la mortalité des hommes ayant un nombre de lymphocytes CD4 > 500/mm<sup>3</sup> depuis plus de trois ans est comparable à celle des hommes de la population générale (Lewden, CROI 2010, Abstract 527).

Pour atteindre ce but, le traitement antirétroviral doit rendre la charge virale plasmatique indétectable (< 50 copies/mL), ce qui maximalise la restauration immunitaire et minimise le risque de sélection de virus résistants.

Au plan individuel, si l'efficacité immunovirologique est l'objectif principal du traitement antirétroviral, d'autres objectifs doivent être recherchés simultanément :

- la meilleure tolérance possible, clinique et biologique, à court, moyen et long termes,
- l'amélioration ou la préservation de la qualité de vie,
- la réduction de la transmission du VIH.

Par ailleurs, dans une perspective de prévention collective, des données nouvelles suggèrent que le traitement antirétroviral pourrait constituer un outil performant de réduction du risque de transmission du VIH. Plusieurs études observationnelles ont démontré la réduction du risque de transmission sexuelle du VIH chez les patients sous traitement antirétroviral. Dans une étude longitudinale au sein d'une cohorte de couples sérodifférents en Afrique, on a pu calculer que l'efficacité protectrice du traitement antirétroviral du partenaire infecté vis-à-vis du partenaire non infecté est de 92 % (IC 95 % 43 %-99,8 %) [1]. Le souhait de réduire le risque de transmission sexuelle du VIH peut donc désormais constituer un argument recevable pour l'initiation d'un traitement antirétroviral.

## Quand débiter un traitement antirétroviral ?

En 2010 on sait, d'une part, que l'élimination du VIH d'un organisme infecté n'est pas possible avec les moyens thérapeutiques actuellement disponibles et, d'autre part, que les interruptions de traitement antirétroviral sont délétères. L'introduction d'un traitement antirétroviral implique donc qu'il faudra le poursuivre indéfiniment. 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 bénéfice/risque très favorable est démontré depuis longtemps par des essais thérapeutiques pour les patients les plus avancés dans la maladie (Sida et lymphocytes CD4 < 200/mm<sup>3</sup>) et par des études de cohorte pour les patients ayant des lymphocytes CD4 < 350/mm<sup>3</sup>, plusieurs arguments nouveaux, également issus d'études de cohorte, plaident en faveur d'une introduction plus précoce d'un premier traitement antirétroviral, chez les patients asymptomatiques ayant des lymphocytes CD4 > 350/mm<sup>3</sup>.

### *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) et chez les sujets asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 < 350 /mm<sup>3</sup>*

Plusieurs essais thérapeutiques ont démontré le bénéfice de l'introduction d'un traitement antirétroviral, en termes tant de survie que de réduction de la progression de la maladie chez les malades ayant un nombre de lymphocytes CD4 < 200/mm<sup>3</sup>.

Lorsque l'infection par le VIH est révélée par une infection opportuniste majeure, il existe une chronologie différente d'introduction des ARV en fonction du type d'IO et du degré d'immunodéficience (voir chapitre « Infections »).

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/mm<sup>3</sup> : diminution du risque de survenue de Sida/décès [2] (essai CIPRA HT001, ICAAC 2009, abstract H-1230c) et d'événements « non Sida » (cancers, accidents cardio-vasculaires, néphropathie, atteinte hépatique) [3].

### *Chez les patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 compris entre 350 et 500 /mm<sup>3</sup>*

Plusieurs études de cohorte ont apporté des arguments en faveur de l'instauration d'un traitement antirétroviral à ce niveau de lymphocytes CD4, les bénéfices pouvant se traduire par une meilleure réponse virologique [5], une meilleure réponse immunologique [5] et dans certaines études par une réduction de morbidité [6] voire une amélioration de la survie [7, 8]. Par ailleurs, l'infection par le VIH, indépendamment du déficit immunitaire, y compris à des niveaux de lymphocytes CD4 > 350/mm<sup>3</sup>, est à l'origine d'un surrisque de morbidité et de mortalité (cancer, maladies cardio-vasculaires, troubles neuro-cognitifs) qui pourrait également justifier une introduction plus précoce du traitement antirétroviral [7, 9].

Le niveau de preuve de ces études observationnelles est toutefois plus faible que celui d'essais randomisés, en particulier en raison des facteurs de confusion qui peuvent persister malgré les ajustements que permettent les modèles multivariés sophistiqués utilisés dans ces études.

Une étude réalisée au sein de l'ensemble de cohortes CASCADE a montré que si le risque d'événements graves et de décès non liés au Sida est plus important en cas d'immunodépression, il persiste un surrisque pour des niveaux modérés d'immunodépression et, pour ce qui est des événements cardio-vasculaires, quand la charge virale plasmatique est élevée. Par ailleurs, le temps passé avec un nombre de lymphocytes CD4 < 350/mm<sup>3</sup> était associé à une majoration du risque d'infections non Sida et de décès par hépatopathie [10].

Dans l'étude SMART, on a comparé l'évolution des patients qui ne recevaient pas de traitement antirétroviral à l'inclusion dans l'essai (249 sujets «naïfs» et 228 patients sans traitement antirétroviral depuis plus de 6 mois), selon le groupe de randomisation, VS (*Viral suppression*, traitement continu) ou DC (*Drug conservation*, traitement intermittent guidé par les CD4). Quel que soit le critère de jugement utilisé (maladie opportuniste ou décès, maladie opportuniste grave avec ou sans décès, événement grave non Sida, critère composite), les patients qui n'étaient pas sous traitement antirétroviral à l'inclusion dans SMART ont une évolution clinique plus rapide s'ils ne sont pas mis sous traitement à l'inclusion dans l'essai. Cela est vrai pour toutes les strates de lymphocytes CD4, y compris pour la strate de CD4 350-500 [7].

Dans l'étude du «When to start Consortium» qui analyse les données de 18 cohortes (21 247 patients suivis avant l'introduction des antirétroviraux, 24 444 patients suivis après l'introduction des antirétroviraux), l'introduction d'un traitement antirétroviral dans la fourchette 251-350 CD4 était associée à un surrisque de Sida ou décès de 28 % par rapport à l'introduction du traitement entre 351 et 450 CD4 (HR 1,28, IC 95 % 1,04-1,57) [11].

Dans l'étude de cohorte NA-ACCORD, par contre, l'instauration d'un traitement antirétroviral à moins de 350 lymphocytes CD4/mm<sup>3</sup> est associée à un surrisque significatif de décès par rapport à l'introduction à un niveau de CD4 compris entre 351 et 500/mm<sup>3</sup> (RR : 1,69, IC 95 % 1,26-2,26), après ajustement sur les différents facteurs de confusion connus [12].

Enfin, la probabilité de restauration des lymphocytes CD4 à des valeurs > 500/mm<sup>3</sup> est plus grande si le traitement est entrepris au-dessus plutôt qu'au-dessous de 350 lymphocytes CD4/mm<sup>3</sup> [13].

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 plus élevées qu'on ne le pensait jusque-là, même si l'excès de risque observé dans cette étude correspond à un faible nombre d'événements. Ils justifient que l'on puisse débiter un traitement chez des patients ayant un nombre de lymphocytes CD4 compris entre 350 et 500/mm<sup>3</sup>.

### ***Chez les patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 > 500 /mm<sup>3</sup>***

Dans l'étude de cohorte NA-ACCORD, les taux de mortalité ajustés étaient significativement plus élevés chez les patients entamant un traitement antirétroviral à moins de 500 CD4/mm<sup>3</sup> que chez ceux débutant à plus de 500/mm<sup>3</sup> (RR 1,94, IC 95 % 1,37-2,79) [12].

Il n'est toutefois pas certain que tous les facteurs de confusion aient pu être contrôlés dans cette étude. Il faut aussi souligner que l'étude du «When to start Consortium» n'aboutit pas aux mêmes résultats [11].

S'il n'est pas encore possible en 2010 de recommander l'instauration systématique d'un traitement antirétroviral à des niveaux de lymphocytes CD4 > 500/mm<sup>3</sup>, d'autant qu'un essai thérapeutique international est en cours pour répondre à cette question (essai START), il est important de pouvoir envisager la possibilité de débiter un traitement antirétroviral alors que le nombre de lymphocytes CD4 est > 500/mm<sup>3</sup>.

### ***Autres éléments individuels à prendre en compte dans la décision d'instauration d'un premier traitement antirétroviral***

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

Un pourcentage de lymphocytes CD4 < 15 % des lymphocytes totaux est considéré comme une situation à risque d'infection opportuniste dont il faut tenir compte, même lorsque le nombre absolu des lymphocytes CD4 est > 200/mm<sup>3</sup> [14]. La pente de décroissance des lymphocytes CD4 doit également être prise en compte.

- La charge virale plasmatique

La valeur pronostique de la charge virale plasmatique à l'instauration d'un traitement est moins importante que celle des lymphocytes CD4 lorsqu'elle est < 100 000 copies/mL. En revanche, plusieurs études de cohorte ont montré qu'une charge virale plasmatique élevée (en particulier > 100 000 copies/mL) est un facteur pronostique péjoratif quel que soit le taux de lymphocytes CD4 [15-17]

- L'âge du patient

La qualité de la réponse immunologique au traitement antirétroviral diminue avec l'âge et est significativement moins bonne après 60 ans [18]. La réponse clinique est également moins bonne chez les sujets de plus de 50 ans [19].

- Une 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 « Co-infections par les virus des hépatites »).

Deux points essentiels doivent être considérés :

– chez les patients co-infectés par le VHC, la poursuite d'une réplication 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 chez ces patients. Lorsque le traitement anti-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 débiter celui-ci après obtention d'une charge virale plasmatique VIH indétectable. Chez des patients ayant plus de 500 lymphocytes CD4/mm<sup>3</sup> et sans indication au traitement antirétroviral, il est toutefois possible d'envisager de réaliser le traitement anti-VHC avant l'instauration du traitement antirétroviral ;

– 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 indication de traiter l'infection VHB, quel que soit le niveau des lymphocytes CD4.

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

- 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 débute avant ou après la mise sous antirétroviraux et dans la perspective du choix d'un traitement antirétroviral minimisant les risques d'embryo-fœtototoxicité.

- L'adhésion et la préparation du patient au traitement. Elles sont essentielles dans le succès thérapeutique [21]. Plusieurs études de cohorte 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. L'efficacité de consultations spécifiques d'éducation thérapeutique et d'aide à l'observance a été démontrée en termes de succès immunovirologique [22, 23]. 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 antirétroviral permet de transformer l'infection par le VIH en maladie chronique, celle-ci reste grave et potentiellement fatale ;
- le premier traitement antirétroviral est celui qui est associé aux meilleures chances de succès immunovirologique ;
- le patient dispose d'un capital thérapeutique avec un nombre de classes médicamenteuses qui, s'il s'est accru au cours des toutes dernières années, pourrait se stabiliser au cours des prochaines années. Épargner ce capital est important ;
- 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 sous traitement avec IP (risque plus faible si l'échappement est identifié et pris en charge rapidement) [24]. On a également montré que l'observance devait être bonne pour tous les médicaments de l'association antirétrovirale et qu'une observance « sélective » augmente le risque de sélection de virus résistants [25].

Il convient en 2010 de dédramatiser cette étape d'instauration d'un premier traitement antirétroviral en expliquant au patient, d'une part, que cette étape ne marque pas le franchissement d'un stade péjoratif dans la maladie et, d'autre part, qu'il est maintenant possible de prescrire un traitement simple et bien supporté à court et moyen termes.

**Tableau 1. Synthèse des recommandations quant au moment de l'instauration du premier traitement antirétroviral**

Situation	Recommandation*
Patients symptomatiques (catégories B ou C), Patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 < 350/mm <sup>3</sup> (ou < 15 %)	Débuter un traitement antirétroviral sans délai (A1a)
Patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 compris entre 350 et 500/mm <sup>3</sup>	Débuter un traitement antirétroviral (B1a), sauf si le patient exprime qu'il n'est pas prêt (B1)
Patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 ≥ 500/mm <sup>3</sup>	Données insuffisantes pour recommander l'instauration systématique d'un traitement antirétroviral (C) Il est toutefois possible de l'envisager dans les circonstances suivantes (B1) : – charge virale plasmatique > 100 000 copies/mL – baisse rapide et confirmée des lymphocytes CD4 – co-infection par le VHC ou par le VHB – âge > 50 ans – facteurs de risques cardio-vasculaires – souhait de réduction du risque de transmission sexuelle

\* Rappel : niveaux de force et de preuve des recommandations :

– Niveau de force : A = élevé ; B = intermédiaire ; C = données insuffisantes pour émettre une recommandation

– Niveau de preuve : I = au moins un essai randomisé ; II = essai non randomisé, cohorte ou étude cas témoins ; III = avis d'experts

## Par quel traitement antirétroviral faut-il commencer ?

Le choix thérapeutique initial est une décision essentielle pour l'avenir thérapeutique du patient et doit être fait 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 indétectable (< 50 copies ARN-VIH/mL) à 6 mois. Toutefois, chez certains patients, cet objectif n'est pas atteint à cette échéance et la charge virale ne devient indétectable qu'après 6 mois de traitement. Cela s'observe notamment lorsque la charge virale initiale est > 5 log c/mL ou les lymphocytes CD4 bas. Chez ces patients, si la charge virale est < 200 copies/mL à 6 mois et en décroissance régulière, il est possible d'attendre l'indétectabilité sous surveillance rapprochée pendant 4 à 6 mois supplémentaires.

Au cours des premiers mois de traitement, il convient de s'assurer que cet objectif est susceptible d'être atteint, par une mesure de la charge virale plasmatique :

- à M1, date à laquelle la charge virale plasmatique (CV) doit avoir baissé d'au moins 2 log<sub>10</sub> copies/mL ;
- à M3, date à laquelle la CV doit être < 400 copies/mL.

La non-atteinte de ces objectifs intermédiaires nécessite de rechercher systématiquement une mauvaise observance, des interactions médicamenteuses, ou un sous-dosage (notamment par dosage plasmatique des IP ou INNTI) et de corriger sans délai la cause identifiée.

### Il faut faire un test de résistance avant de commencer un traitement

Il est recommandé de réaliser un test génotypique de résistance lors du diagnostic de l'infection à VIH et de fonder le choix du premier traitement en tenant compte de ces données (voir chapitre « Résistance aux antirétroviraux ») (AIIa). Il est recommandé de renouveler ce test au moment de l'initiation du traitement en cas de possibles réexpositions. 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 2010, de nombreux antirétroviraux sont disponibles (voir tableau 4, p. 75-76), dans six classes médicamenteuses :

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

En 2010, une trithérapie de première ligne reste une association de 2 INTI avec un 3<sup>e</sup> agent. Il existe de nombreuses options validées en termes d'efficacité immunovirologique. Dans le choix du premier traitement, 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.

Il faut par ailleurs avoir conscience que :

- aucun traitement ne peut être parfait pour tous les patients ;
- le premier traitement ne doit pas être considéré comme le traitement « de toute la vie ».

Les principaux arguments du choix du schéma d'une première trithérapie antirétrovirale sont présentés ci-dessous.

### ***Le choix des 2 INTI de la trithérapie***

Deux associations fixes se détachent des autres associations d'INTI qu'on peut proposer en première ligne en raison de leurs efficacité, tolérance et simplicité d'emploi (1 comprimé par jour) : ténofovir + emtricitabine (Truvada®) et abacavir + lamivudine (Kivexa®).

L'association **ténofovir + emtricitabine** (Truvada®) est plus efficace sur le plan tant virologique qu'immunologique et mieux tolérée que l'association zidovudine/lamivudine [26, 27]. Il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine chez tous les patients avant l'initiation du traitement par Truvada® et également de surveiller régulièrement la fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphate sérique) toutes les 4 semaines pendant la première année de traitement, puis tous les 3 mois. Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale, il faut discuter la prescription d'autres antirétroviraux et envisager une surveillance rapprochée de la fonction rénale. La tolérance rénale de Truvada® n'a été étudiée que de façon très limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 80 mL/min). Par conséquent, une évaluation attentive du rapport bénéfices/risques est nécessaire lorsque Truvada® est utilisé chez des patients présentant une clairance de la créatinine < 60 mL/min et leur fonction rénale doit être étroitement surveillée. L'utilisation de Truvada® n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min). Les deux médicaments de l'association (emtricitabine et ténofovir) ayant une activité anti-VHB, il est recommandé d'avoir précisé le statut sérologique VHB du patient avant de la prescrire.

L'association **abacavir + lamivudine** (Kivexa®) 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 [28, 29]. Dans l'essai HEAT la non-infériorité de Kivexa® par rapport à Truvada® a été démontrée en termes d'efficacité virologique [30]. Le risque de survenue de syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir (incidence de 5 % environ) est le principal inconvénient de cette association mais ce risque peut être quasiment annulé par la recherche de l'allèle HLA B\*5701 et la contre-indication définitive de toute prescription d'abacavir chez les sujets présentant ce groupe tissulaire [31].

Dans l'essai ACTG5202, pour lequel la recherche de l'allèle HLA B\*5701 n'était pas un critère d'inclusion, ABC/3TC s'est avéré moins efficace que TDF/FTC chez les sujets ayant une CV > 100 000 copies/mL, que ce soit en association avec ATZ/r ou EFV [32] (Daar E, CROI 2010, Abstract 59LB).

Dans cet essai, chez les sujets ayant une CV < 100 000 copies/mL, il n'y avait pas de différence entre ABC/3TC et TDF/FTC en termes d'efficacité virologique, que ce soit en association à ATV/r ou EFV. Le délai de survenue d'un effet indésirable était plus court avec ABC/3TC vs TDF/FTC, en association à EFV. Le délai avant modification du traitement était plus court avec ABC/3TC que TDF/FTC en association à ATV/r ou EFV (majoritairement en raison d'HSR). On observait une augmentation des CD4 plus importante avec ABC/3TC que TDF/FTC, en association à EFV.

Dans l'essai ASSERT, ABC/3TC a été comparé à TDF/FTC en association avec efavirenz. Il s'agissait d'un essai randomisé ouvert dont l'objectif principal était de comparer la tolérance rénale des deux traitements. L'efficacité virologique évaluée en ITT-TLOVR était moins bonne pour ABC/3TC que pour TDF/FTC (Stellbrink HJ, EACS 2009, Abstract LBPS10/1).

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 association fixe (Combivir®) à la dose d'un comprimé 2 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 lipoatrophie comparativement à l'association TDF/FTC [26]. Elle ne devrait plus être utilisée en première intention, sauf dans des cas particuliers (femme enceinte, recherche d'une bonne diffusion cérébro-méningée).

**Toutes les autres associations de 2 INTI** présentent un profil moins favorable, que ce soit en termes d'efficacité ou de tolérance, et ne doivent plus être choisies en première intention.

Il en est de même de la trithérapie fixe zidovudine/lamivudine/abacavir (Trizivir®).

*En conclusion,*

*Les associations fixes TDF/FTC ou ABC/3TC doivent être utilisées préférentiellement dans une première trithérapie.*

*TDF/FTC doit être préférée si la charge virale plasmatique est  $\geq 5 \log_{10}$  copies/mL en particulier en cas d'association avec ATV/r ou EFV.*

*Lorsque la CV est  $< 5 \log$  copies/mL, le choix entre ABC/3TC et TDF/FTC peut être fait au cas par cas et doit tenir compte d'éléments comme : co-infection VHB, insuffisance rénale.*

*L'association TDF/FTC doit être utilisée avec précaution en cas d'insuffisance rénale ou de risque de survenue d'insuffisance rénale. L'association ABC/3TC ne peut être utilisée que chez des sujets non porteurs de l'allèle HLA B\*5701.*

### ***Le choix du 3<sup>e</sup> agent : IPIr vs INNTI vs INI***

L'essai ACTG A5142 a comparé une trithérapie avec efavirenz avec une trithérapie avec lopinavir/ritonavir : le taux de réponse virologique était meilleur dans le bras efavirenz mais dans le bras lopinavir/r, il y avait une meilleure réponse immunologique, moins de résistance en cas d'échec et moins de lipodystrophie [33].

L'essai ACTG 5202 a comparé en double aveugle efavirenz avec atazanavir/r dans le cadre d'une trithérapie avec soit ABC/3TC soit TDF/FTC [32] (Daar E, CROI 2010, Abstract 59LB). Chez les patients ayant une charge virale  $< 100000$  copies ARN-VIH/mL, il n'y a pas de différence d'efficacité virologique entre ATV/r et EFV, que ce soit en association avec TDF/FTC ou avec ABC/3TC. En association avec ABC/3TC, ATV/r est mieux toléré qu'EFV. En association avec TDF/FTC, l'augmentation des lymphocytes CD4 à S48 et S96 est meilleure avec ATV/r qu'avec EFV.

L'essai ARTEN a comparé en ouvert névirapine avec atazanavir/r dans le cadre d'une trithérapie avec TDF/FTC (Soriano, IAS 2009), dans le respect des recommandations d'utilisation de névirapine chez le patient naïf (CD4  $< 250/\text{mm}^3$  chez les femmes et  $< 400/\text{mm}^3$  chez les hommes). En termes d'efficacité virologique, la non-infériorité de névirapine a été démontrée, que névirapine soit administrée deux fois par jour ou une fois par jour. La tolérance de névirapine était globalement comparable à celle d'atazanavir/r, un peu meilleur en ce qui concerne le profil lipidique.

Le raltégravir est le premier représentant de la classe des inhibiteurs d'intégrase. Il ne nécessite pas d'administration de ritonavir mais doit être donné en deux prises par jour. Le raltégravir à la dose de 400 mg deux fois par jour a été comparé à l'efavirenz en association avec TDF/FTC chez 566 patients naïfs dans le cadre de l'essai randomisé en double aveugle STARTMRK. La non-infériorité du raltégravir a été démontrée en termes d'efficacité virologique. La tolérance du traitement avec raltégravir était significativement meilleure que celle du traitement avec efavirenz [34]. La rapidité de décroissance de la charge virale est plus importante avec raltégravir qu'avec efavirenz [34, 35]. Le raltégravir n'a pas été comparé à un IP/r et n'a pas été beaucoup évalué avec d'autres INTI que l'association TDF/FTC. Le risque de sélection de variants résistants en cas d'échec virologique est plus important et plus rapide qu'avec un traitement comportant un IP/r. Par ailleurs, on manque encore de données sur la tolérance au long cours de raltégravir et son coût reste en juillet 2010 plus élevé que celui des autres 3<sup>es</sup> agents recommandés.

Pour l'ensemble de ces raisons, le raltégravir n'est pour l'instant pas recommandé de façon préférentielle pour un premier traitement antirétroviral. Il est possible de l'utiliser dans certaines situations, notamment chez les patients à haut risque cardio-vasculaire ou pour limiter le risque d'interactions médicamenteuses chez des patients recevant d'autres traitements.

*En conclusion, le 3<sup>e</sup> agent d'une première trithérapie doit être préférentiellement un IP/r ou un INNTI (A1a). Il n'y a pas d'argument décisif pour privilégier le recours à l'une ou l'autre de ces 2 classes. En 2010, le raltégravir n'est pas recommandé de façon préférentielle comme 3<sup>e</sup> agent.*

### *Le choix de l'INNTI : efavirenz vs névirapine*

Le choix d'un INNTI en première ligne ne peut se discuter qu'entre efavirenz et névirapine, car aucun autre INNTI n'a été validé chez le patient naïf actuellement. La rilpivirine fait l'objet d'essais de phase 3 en association avec 2 INTI chez des patients naïfs, dont les résultats sont attendus au cours de l'année 2010.

Un seul grand essai randomisé a comparé efavirenz et névirapine dans une trithérapie comportant par ailleurs stavudine et lamivudine [36]. Cet essai a montré que le taux d'échec virologique n'était pas significativement différent entre les patients recevant névirapine et ceux qui recevaient 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 lymphocytes CD4/mm<sup>3</sup> [37].

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

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

- ne pas l'utiliser si le nombre de lymphocytes CD4 est > 400/mm<sup>3</sup> chez les hommes et 250/mm<sup>3</sup> chez les femmes ;
- commencer par une dose réduite de moitié pendant les deux premières semaines c'est-à-dire 200 mg x 1/j pendant les deux premières semaines puis 200 mg x 2/j ensuite ;
- surveiller les transaminases toutes les deux semaines pendant les seize premières semaines de traitement.

Deux études ont montré que le taux de réponse virologique était inacceptablement bas lorsque la névirapine est associée avec TDF + (3TC ou FTC), que la névirapine soit administrée en une dose unique quotidienne [38] ou en deux doses quotidiennes [39]. Mais ces résultats n'ont pas été retrouvés dans l'essai ARTEN (Soriano, IAS 2009, Abstract LBPEB07).

*En conclusion, pour l'instauration d'un premier traitement antirétroviral, il est recommandé d'utiliser préférentiellement l'efavirenz si on choisit un INNTI comme 3<sup>e</sup> agent.*

### *Le choix de l'inhibiteur de protéase*

En 2008, l'utilisation d'un IP ne peut se concevoir que potentialisée par l'addition d'une faible dose de ritonavir (100 à 200 mg/j) qui confère aux IP une efficacité renforcée en raison d'un meilleur index thérapeutique, mais parfois au prix d'effets indésirables. 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 (fosamprénariv, 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.

**L'atazanavir/r** a été évalué en comparaison au lopinavir/r dans l'essai CASTLE chez 833 patients naïfs à la dose de 300/100 mg 1 fois par jour en association avec TDF/FTC. En termes d'efficacité virologique, la non-infériorité de l'atazanavir 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 [40, 41].

**Le darunavir/r** a été évalué en comparaison au lopinavir/r dans le cadre de l'essai randomisé ARTEMIS chez 689 patients naïfs à la dose de 800/100 mg une fois par jour. Sur le plan de l'efficacité virologique, la non-infériorité du darunavir a été démontrée. Une efficacité virologique supérieure a également été montrée dans cette étude dans le sous-groupe des patients ayant une charge virale initiale > 100 000 copies/mL. L'efficacité immunologique est identique. La tolérance clinique, notamment digestive, et la tolérance lipidique sont meilleures [42, 43].

**Le lopinavir** est coformulé avec le ritonavir (200/50 mg ou 100/25 mg par comprimé). La dose standard chez l'adulte est de 400/100 mg deux fois par jour. Un schéma en une prise par jour (800/200 mg x 1) a également l'AMM, un essai ayant montré que ce schéma a la même efficacité immunovirologique et la même tolérance que le schéma conventionnel [44], même si sa tolérance digestive (diarrhée) est dans la pratique souvent moins bonne.

En cas d'échappement virologique, les mutations de résistance ne sont sélectionnées que lentement.

**Le saquinavir/r** à la dose de 1000 mg/100 mg deux fois par jour a été comparé au lopinavir/r dans l'essai Gemini [45] en association avec TDF/FTC. 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. Les échecs virologiques (2 CV consécutives > 400 c/mL à S16 ou au-delà) étaient au nombre de 11 sous SQV/r et 5 sous LPV/r (différence non significative). Une étude chez le volontaire sain a montré que saquinavir/r induit une augmentation significative de l'espace QT, ce qui impose des précautions d'emploi (QT long congénital, co-administration avec médicaments arythmogènes, coadministration avec médicaments susceptibles d'augmenter notablement l'exposition au saquinavir).

**Le fosamprenavir/r** à la dose de 700/100 mg deux 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 fosamprenavir en termes d'efficacité immunovirologique à 48 et 144 semaines [46, 47]. La dose recommandée est de 700/100 mg deux fois par jour. L'administration à la posologie de 1400/100 mg une fois par jour est possible sous réserve de contrôle des concentrations résiduelles d'amprénavir [48] et s'est avérée aussi efficace qu'atazanavir (300/100 mg) une fois par jour en association avec TDF/FTC dans un essai comparatif sur un petit nombre de patients [49].

**L'indinavir/r** a peu d'indications en première intention en 2008, compte tenu des autres options disponibles. Si 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 ritonavir deux fois par jour, à adapter selon les résultats des dosages dans le plasma et au besoin le LCR.

*En conclusion, il est recommandé d'utiliser préférentiellement atazanavir/r, darunavir/r ou lopinavir/r si on choisit un IP/r comme 3<sup>e</sup> agent.*

## Cas particuliers

### Immunodépression profonde (lymphocytes CD4 < 100/mm<sup>3</sup>)

L'essai randomisé ANRS APOLLO, qui a inclus 195 patients asymptomatiques avec moins de 100 lymphocytes CD4/mm<sup>3</sup> ou symptomatiques avec moins de 200 lymphocytes CD4/mm<sup>3</sup>, a montré que l'adjonction d'enfuvirtide à une trithérapie conventionnelle pendant les six premiers mois de traitement antirétroviral n'améliore pas la restauration de lymphocytes CD4 malgré une meilleure réponse virologique à six mois (Joly, CROI 2010, Abstract 282).

### Hémophilie

Une augmentation modérée du risque de saignement a été décrite avec les premiers IP/r. Il s'agit le plus souvent de saignements modérés sans caractère de gravité. Ces manifestations ont été décrites avec le ritonavir, le nelfinavir et l'indinavir mais pas avec les nouveaux IP/r (darunavir, atazanavir). Par précaution, ce risque figure dans les fiches de description des produits mais il ne contre-indique pas leur prescription.

### Patients présentant un risque cardio-vasculaire élevé

Diverses études observationnelles ont démontré l'existence d'un lien entre l'exposition à certains antirétroviraux et une augmentation du risque d'infarctus du myocarde. Ainsi, l'étude DAD a mis en évidence un surrisque d'infarctus du myocarde lié à l'exposition à didanosine, abacavir, indinavir lopinavir/r et l'absence de surrisque avec ténofovir, névirapine, efavirenz, nelfinavir, et saquinavir (avec ou sans ritonavir) [50].

Toutefois, le surrisque, lorsqu'il existe, est un risque cumulatif lié à une exposition prolongée et cumulative et il est difficile d'en tirer des conclusions sur le choix d'un premier traitement, même chez des patients à haut risque cardio-vasculaire. Chez ces patients, il reste primordial de corriger les facteurs de risque traditionnels.

**Tableau 2. Choix préférentiels et alternatives pour un premier traitement antirétroviral**

CHOIX PRÉFÉRENTIELS		
2 INTI	INNTI	Commentaires
TDF/FTC <sup>1</sup>	EFV 600 mg x 1	Faible barrière génétique d'EFV
2 INTI	IP/r	Commentaires
TDF/FTC <sup>1</sup>	ATV/r 300/100 mg x 1	
	DRV/r 800/100 mg x 1	
	LPV/r 400/100 mg x 2	ou LPV/r 800/200 mg x 1
ABC/3TC <sup>2,3</sup>	ATV/r 300/100 mg x 1	
	LPV/r 400/100 mg x 2	
AUTRES CHOIX POSSIBLES		
2 INTI	3 <sup>e</sup> agent	Commentaires
TDF/FTC <sup>1</sup>	NVP 200 mg x 2	Si syndrome dépressif, contre-indication aux IP, CD4 < 400 chez l'homme, < 250 chez la femme – faible barrière génétique de NVP
	SQV/r 1000/100 mg x 2	Faible risque coronarien, augmentation de l'espace QT
	RAL 400 mg x 2	Efficacité démontrée dans un essai randomisé, bonne tolérance, pas d'interactions médicamenteuses; tolérance cardio-vasculaire <i>a priori</i> bonne mais recul limité, faible barrière génétique de RAL
ABC/3TC <sup>2,3</sup>	EFV 600 mg x 1	Cette association comporte deux médicaments susceptibles d'entraîner un syndrome d'hypersensibilité – faible barrière génétique d'EFV
	DRV/r 800/100 mg x 1	L'association ABC/3TC + DRV/r n'a pas été évaluée dans un essai
	FPV/r 700/100 mg x 2	Efficacité et tolérance similaires à LPV/r
ZDV/3TC	IP/r	Intérêt de ZDV en cas de grossesse ou d'encéphalite VIH
	EFV 600 mg x 1	

1 : précaution en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 80 mL/min) ou de risque de survenue d'insuffisance rénale. Surveillance rénale en début de traitement.

2 : uniquement si HLA B\*5701 négatif. Nécessité de surveillance de survenue d'HSR même si HLA B\*5701 négatif.

3 : uniquement si CV < 100.000 c/mL.

**Glossaire :**

- ABC, abacavir;
- ATV, atazanavir;
- DRV, darunavir;
- EFV, efavirenz;
- FPV, fosamprenavir;
- FTC, emtricitabine;
- IP, inhibiteur de protéase;
- LPV, lopinavir;
- NVP, névirapine;
- RAL, raltégravir;
- /r, ritonavir comme booster;
- SQV, saquinavir;
- TDF, ténofovir;
- 3TC, lamivudine;
- ZDV, zidovudine.

**Tableau 3. Médicaments et associations à ne pas utiliser pour un premier traitement antirétroviral**

	Commentaires
stavudine	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La stavudine est l'INTI qui expose au risque de toxicité mitochondriale le plus élevé (lipoatrophie, neuropathie...). Il est toujours possible d'utiliser en première intention un INTI ayant un profil de tolérance plus favorable</li> <li>- L'association stavudine/didanosine expose à une toxicité très importante (cytopathie mitochondriale, lipoatrophie, acidose lactique); elle est formellement contre-indiquée chez la femme enceinte et chez les patients traités par ribavirine</li> <li>- L'association stavudine/zidovudine est antagoniste</li> </ul>
ténofovir + abacavir + lamivudine	Défaut de puissance – risque élevé de sélection de virus résistants
ténofovir + didanosine + N*	Efficacité moindre, toxicité accrue, baisse des lymphocytes CD4
2 INTI en bithérapie	Puissance insuffisante
1 INNTI + 1 IP/r	Rapport bénéfice/risque non favorable
1 IP/r	Puissance insuffisante
IP (±/r) + 1 INI	En cours d'évaluation

## 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 multiéchec) doit être l'obtention et le maintien d'une charge virale plasmatique < 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 plasmatique 1 mois après l'initiation du traitement, de moins de 2 log<sub>10</sub> copies/mL s'il s'agit du 1<sup>er</sup> traitement, de moins de 1 log<sub>10</sub> copies/mL s'il s'agit d'un traitement non totalement optimal prescrit en situation d'échec virologique avec multirésistance;
- l'échec initial, défini par la persistance d'une charge virale plasmatique détectable (> 200 copies/mL confirmé 6 mois et > 50 copies/mL confirmé 12 mois après l'instauration du traitement). Le délai pour l'obtention d'une charge virale indétectable (< 50 copies/mL) est d'autant plus long que le niveau de la charge virale à l'initiation ou au changement de traitement est élevé;
- le rebond virologique, correspondant à une remontée de la charge virale plasmatique > 50 copies/mL après une période de succès virologique confirmé sur deux prélèvements consécutifs.

Le rebond virologique confirmé doit être distingué 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 sur un prélèvement; le prélèvement de contrôle réalisé dans les meilleurs délais, au plus tard un mois, retrouvant une charge virale < 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 [51] ou à un épisode infectieux intercurrent [52]. 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. Hormis la vérification rapide de la charge virale, un blip chez un patient dont la charge virale était régulièrement < 50 copies/mL ne doit conduire à aucune autre intervention en dehors d'une action, si nécessaire, pour renforcer l'observance (BIIB). Il convient également de rechercher un problème d'ordre pharmacologique (absorption, interaction médicamenteuse).

## **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, y compris dans les sanctuaires, d'enrichissement de la population virale en virus de tropisme non R5, de détérioration immunologique et de progression clinique.

L'ensemble de ces éléments conduit à recommander une intervention thérapeutique rapide en cas d'échec virologique, lorsque la charge virale est  $> 200$  copies/mL (AIII), et ce quel que soit le niveau de lymphocytes CD4 (BII).

Bien qu'on ne dispose pas de données aussi démonstratives dans la situation de charge virale confirmée comprise entre 50 et 200 copies/mL, il est recommandé de surveiller étroitement ces patients afin de discuter, dans cette situation, une modification du traitement ou son renforcement avec une molécule de préférence à haute barrière génétique (BIII). Dans cette situation particulière de charge virale confirmée entre 50 et 200 copies/mL, il n'y a pas de consensus sur le moment optimal d'intervention thérapeutique : une charge virale détectable basse (entre 50 et 200 copies/mL) n'est pas obligatoirement le témoin d'un échec virologique et ne doit pas nécessairement conduire à un changement immédiat de traitement. De nombreux experts ne modifient pas le traitement dans cette situation sous couvert d'une surveillance rapprochée (CII).

Les éléments à prendre en compte dans la décision de changement de traitement chez les patients avec charge virale comprise entre 50 et 200 copies/mL sont :

- le niveau de la charge virale : lorsque la charge virale est confirmée à une valeur proche de 200 copies/mL ou supérieure, une intervention est souhaitable ;
- la durée pendant laquelle la charge virale est  $> 50$  copies/mL : une confirmation sur plusieurs semaines d'une charge virale détectable, même si celle-ci est stable, doit amener à une évaluation pour intervention éventuelle ;
- l'évolution du niveau de la charge virale sur les contrôles successifs : une augmentation régulière de la valeur de la charge virale est habituellement le témoin d'un véritable échec virologique ;
- la nature du traitement en cours : possible temporisation si le schéma comporte un inhibiteur de protéase potentialisé par le ritonavir complètement actif au vu du génotype préthérapeutique ;
- le génotype de résistance : si celui-ci donne des résultats (amplification parfois non possible lorsque la charge virale est  $< 500$  copies/mL), leur prise en compte guide la décision, avec possible temporisation si charge virale basse et absence de (nouvelle) résistance documentée ;
- l'historique antirétroviral : chez un patient avec historique de multiéchec, la décision d'intervention doit également prendre en compte tout l'historique antérieur et les options thérapeutiques ultérieures. Si le traitement actuel ne peut obtenir ou maintenir une charge virale indétectable, et s'il n'y a pas de véritable option de changement, le maintien, avec renforcement éventuel, du traitement en cours peut être envisagé si la charge virale reste basse et stable, en fonction des antirétroviraux du schéma.

## **Évaluation en présence d'un échec virologique**

L'évaluation devant toute situation d'échec virologique, telle que définie page 63, doit comporter :

- l'évaluation de l'observance en portant une attention particulière aux facteurs associés à des difficultés d'observance [53] : syndrome dépressif, alcoolisme, conditions sociales précaires, troubles des fonctions cognitives [54] ;
- la recherche d'effets indésirables, notamment des troubles digestifs ou neurosensoriels, une asthénie, des modifications corporelles, un ictère, fréquemment associés à une rupture d'observance ;
- un 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 ;

– une vérification des résultats du test génotypique préthérapeutique pour s’assurer du caractère adéquat, sur le plan virologique, du traitement en cours.

Un test génotypique de résistance (incluant l’évaluation du tropisme) réalisé sous le traitement ayant entraîné l’échec virologique (AII) et interprété selon les dernières recommandations du groupe AC11 de l’ANRS ([www.hivfrenchresistance.org](http://www.hivfrenchresistance.org)). Il n’y a pas d’indication à réaliser un test phénotypique de résistance, quelle que soit la méthodologie ou le système d’interprétation proposé (AIII). Si le test génotypique n’est pas contributif (absence d’amplification en raison d’une charge virale basse), on peut discuter, en concertation avec le virologue, un nouveau génotype sur le plasma au bout de 2 à 4 semaines de confirmation de l’échec virologique (CII) et/ou un génotype de résistance sur l’ADN proviral, si la technique est disponible (CIII). La détection de la résistance est toutefois moins sensible au niveau de l’ADN proviral que de l’ARN plasmatique (Delaugerre, CROI 2010, abstract 573); on ne peut tenir compte des mutations que si elles sont présentes et on ne peut rien conclure si elles sont absentes.

– La prise en compte des données de l’ensemble des génotypes de résistance réalisés chez le patient (génotype cumulé). Il existe en effet un archivage cellulaire des mutations de résistance, avec un risque de réapparition rapide de certaines mutations de résistance, en cas d’administration d’un traitement suboptimal. Si un patient a un historique d’échec virologique sous un traitement comportant efavirenz ou névirapine, ou raltégravir, ou FTC ou 3TC, il faut considérer qu’il existe une résistance à ces antirétroviraux, 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) de plasma stocké(s), d’un test génotypique de résistance. Les génotypes antérieurs doivent être impérativement réinterprétés au vu de l’algorithme le plus récent de l’AC11 de l’ANRS;

– l’historique complet des antirétroviraux pris par le patient depuis le premier traitement, en repérant les intolérances graves;

– le niveau de CD4 actuel, depuis l’initiation du dernier traitement et au nadir, ainsi que le statut clinique sur le plan de l’infection VIH et des comorbidités;

– un dosage plasmatique des concentrations résiduelles d’INNTI, de RAL et/ou d’IP, surtout si l’on évoque un défaut de puissance, d’observance, une interaction médicamenteuse ou une intolérance;

– une identification des antirétroviraux actifs et des options de combinaison thérapeutique.

**Au terme de ce « bilan d’échec », plusieurs situations peuvent se présenter.**

### **Conduite à tenir selon la situation d’échec virologique**

Deux éléments essentiels doivent être pris en compte : la mise en évidence d’une « explication » à l’échec virologique et les données du test de résistance génotypique actuel.

Si le test génotypique met en évidence une ou des nouvelles mutations de résistance, tout ou partie du traitement en cours doit être modifié (voir page suivante).

### ***Cause favorisant l’échec virologique identifiée***

Si une cause favorisant l’échec virologique est identifiée, celle-ci doit être corrigée, en tenant compte des résultats du test génotypique (voir page suivante) :

– Difficultés d’observance : corriger les facteurs associés au défaut d’observance, lorsque cela est possible, proposer 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 [55]. Toutefois, si l’inobservance est liée à des effets indésirables, le changement de traitement peut améliorer l’observance. La simplification du schéma thérapeutique (en une prise/jour avec peu de comprimés) peut parfois être utile.

- Intolérance à l'un des antirétroviraux : changement pour une autre molécule de la même classe ou d'une classe différente, en l'absence de résistance. 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 modifier pour une ou des molécules insuffisamment actives ou mal tolérées.
- Taux plasmatique insuffisant au vu du résultat du dosage pharmacologique, et en l'absence de résistance : un ajustement des doses et/ou une adaptation et/ou modification des traitements associés, avec contrôle par de nouveaux dosages, peuvent s'avérer utiles. Une modification du traitement antirétroviral peut également se discuter.

### ***Échec virologique avec mise en évidence de nouvelle(s) mutation(s) sur le génotype***

La modification de traitement est nécessaire (A1), dans les meilleurs délais, afin de minimiser le risque d'accumulation de mutations de résistance (AII).

Si le traitement comporte un INNTI de 1<sup>re</sup> génération (efavirenz ou névirapine) ou un inhibiteur d'intégrase de 1<sup>re</sup> génération (raltégravir), l'arrêt de cet antirétroviral doit être réalisé dans les meilleurs délais pour minimiser le risque de résistance croisée avec les produits de 2<sup>e</sup> génération.

La réalisation d'interruptions thérapeutiques n'est pas recommandée, quelle que soit la situation immunovirologique (AII) [56, 57].

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). Tous les praticiens, quelle que soit leur condition d'exercice, doivent solliciter, si nécessaire, un avis spécialisé auprès d'une structure de concertation pluridisciplinaire au sein de leur COREVIH.

Après le changement de traitement, un contrôle précoce (1 mois) 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.

### ***Possibilité de proposer un nouveau schéma actif***

La situation optimale est celle où l'on peut construire un schéma thérapeutique comportant de préférence trois médicaments actifs, sur la base de l'historique thérapeutique et du génotype cumulé (AII).

Doit être considéré comme actif un antirétroviral :

- appartenant à une classe non encore utilisée ;
- appartenant à une classe déjà utilisée mais pour lequel le ou les génotypes de résistance actuels (et cumulés) montrent l'absence de résistance ou de résistance possible à cet antirétroviral.

Un changement partiel du traitement est parfois possible, lorsque le changement survient précocement dans l'histoire de l'échec (CV modérément élevée, pouvant arbitrairement être fixée entre 200 et 10000 copies/mL), et que le génotype actuel et cumulé montre l'absence de mutation de résistance à une partie des antirétroviraux du schéma en cours. Rappelons toutefois que, en présence d'échec virologique sous un traitement comportant efavirenz ou névirapine, ou raltégravir, ou FTC ou 3TC, il faut considérer qu'il existe une résistance à ces antirétroviraux, même si le génotype ne met pas en évidence de résistance.

Avec la disponibilité de six classes d'antirétroviraux, l'objectif de réobtention d'une suppression virologique maximale est aujourd'hui possible dans la grande majorité des cas, y compris chez les patients avec un long historique antirétroviral et la présence de résistance génotypique à plus d'une classe.

Il convient de privilégier, chaque fois que possible, les combinaisons qui ont été évaluées dans des essais cliniques.

**Les facteurs associés à une plus grande chance de succès virologique du nouveau traitement sont une charge virale modérément élevée (< 30 000 copies/mL), un taux de CD4 élevé, l'utilisation d'un inhibiteur de protéase potentialisé par ritonavir, l'utilisation d'une nouvelle classe d'antirétroviraux non antérieurement reçue par le patient.**

### *Situation de multirésistance*

Cette situation, de moins en moins fréquente chez les patients mis au traitement après 2002-2003, peut être définie par la présence d'une résistance aux trois classes historiques, avec multirésistance aux INTI ( $\geq 3$  TAM + 184V ou K65R + 184V), résistance aux INNTI et mutation(s) majeure(s) de résistance aux IP.

a) L'objectif idéal reste l'association de 3 médicaments actifs, le traitement devant comporter 1 IP/r actif (darunavir/r ou tipranavir/r), associé à deux autres molécules complètement actives [58-66]. Le choix de ces deux autres molécules actives doit se faire parmi :

- l'étravirine. Cet INNTI restant fréquemment actif malgré une résistance à efavirenz et/ou névirapine ;
- le raltégravir. Celui-ci doit être considéré comme un produit pleinement actif chez tous les patients naïfs pour la classe des inhibiteurs d'intégrase. En raison d'un risque élevé (> 80 %) d'émergence de mutations de résistance en cas d'échec virologique, l'association au raltégravir d'au moins deux antirétroviraux actifs est impérative.
- le maraviroc. À condition qu'un test de tropisme démontre l'absence de virus de tropisme X4 ou dual/mixte sur l'échantillon testé à l'occasion de l'échec virologique.
- l'enfuvirtide. Bien que pleinement actif chez tous les patients naïfs pour la classe des inhibiteurs de fusion, l'inconvénient de l'administration sous-cutanée biquotidienne de cet antirétroviral conduit à le proposer uniquement dans les situations où il n'y a pas possibilité d'avoir, par ailleurs, trois molécules pleinement actives,
- un ou plusieurs INTIs. En cas de multirésistance aux INTIs ( $\geq 3$  TAM + 184V), il peut persister une activité résiduelle d'abacavir et surtout de ténofovir. Toutefois, le maintien d'INTIs en cas de multirésistance à cette classe d'antirétroviraux ne se justifie probablement plus, lorsque d'autres antirétroviraux pleinement actifs sont disponibles. Il faut noter que tous les essais cliniques réalisés avec les nouveaux antirétroviraux au cours de la période 2002-2009 ont comporté un traitement optimisé avec INTIs, suggérant leur possible contribution à l'efficacité observée. Compte tenu de leurs excellentes tolérance et facilité d'utilisation, le maintien de lamivudine ou emtricitabine, en présence de 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. En pratique, la décision du maintien ou non d'INTIs doit peser le bénéfice potentiel (activité résiduelle, fitness, peu de comprimés supplémentaires) et le risque (toxique essentiellement).

L'association de 2 IP/r n'est pas recommandée (AII).

Il est recommandé de toujours vérifier les interactions médicamenteuses, d'adapter les posologies si nécessaire, et de réaliser une surveillance des dosages pharmacologiques.

Si plusieurs options sont disponibles, le choix dépendra de plusieurs critères dont la simplicité de la combinaison, le risque de toxicité, le coût, les interactions médicamenteuses, les combinaisons thérapeutiques de sauvetage ultérieur.

L'objectif idéal de trois molécules actives doit être d'autant plus recherché que la charge virale est élevée. Si la charge virale est modérément élevée (< 10 000-30 000 copies/mL) et qu'une combinaison triple ne soit pas réalisable, l'utilisation de deux molécules pleinement actives, dont un IP/r, peut être suffisante pour l'obtention d'une suppression virologique maximale (CV < 50 copies/mL).

Les essais thérapeutiques réalisés avec les nouvelles molécules actives (tipranavir/r, darunavir/r, étravirine) et/ou les molécules des nouvelles classes (raltégravir, maraviroc) ont mis en évidence, chez les patients ayant au moins deux molécules actives, des taux de succès virologique (charge virale < 50 copies/mL) proches de ceux obtenus chez les patients en 1<sup>re</sup> ligne de traitement (70-75 %) : dans l'essai TRIO, la combinaison de darunavir/r (600/100 mg x 2/j), étravirine et raltégravir, avec ou non INTIs et enfuvirtide, a permis d'obtenir une charge virale < 50 copies/mL chez 86 % des patients à la 48<sup>e</sup> semaine [66].

b) Si l'évaluation amène à considérer qu'aucun ou au maximum un seul 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 est cependant devenue exceptionnelle.

Bien qu'exceptionnelles, ces situations doivent être dépistées et prises en charge. Un avis spécialisé est fortement recommandé, si nécessaire auprès d'un centre de référence, avec possibilité pour ces patients d'accéder à des molécules en développement, dans le cadre d'essais cliniques. Chaque COREVIH doit organiser la concertation pluridisciplinaire pour la prise en charge de ces patients en multiécheq avec option thérapeutique limitée : ces concertations doivent être ouvertes aux praticiens plus isolés (exerçant en dehors des gros centres), en particulier par l'organisation de téléconférences.

b-1) Si le taux de lymphocytes CD4 est  $> 200/\text{mm}^3$ , et si 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. Les études de cohorte ont montré que le maintien d'un taux de CD4 stable malgré une telle situation d'échec virologique s'accompagnait d'un risque faible de progression clinique [67].

b-2) Si le taux de lymphocytes CD4 est  $< 200/\text{mm}^3$ , avec risque de progression clinique, le maximum doit être fait pour essayer d'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) [68]. Il est conseillé d'adapter les doses des IP/r, sous couvert de dosages plasmatiques, dans la limite des concentrations considérées comme pouvant garder une activité sur des souches multirésistantes (concept de GIQ) [69]. Chez ces patients, le maintien d'une charge virale  $< 10\,000$  copies/mL est associé à un moindre risque de progression ou de décès, ou de chute des CD4.

Chez les patients avec  $\text{CD4} < 100/\text{mm}^3$ , et risque élevé de progression clinique, l'addition d'une seule molécule réduit ce risque, car l'impact même transitoire sur la réduction de la charge virale et/ou l'augmentation des CD4 entraîne un bénéfice clinique (CI) [70].

L'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 des délais raisonnables.

Il convient dans tous les cas de mettre en balance, d'un côté, le bénéfice 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.

## Gestion d'un traitement virologiquement efficace

Chez des patients sous traitement antirétroviral en succès virologique (charge virale  $< 50$  copies/mL), il est possible de substituer tout ou partie du traitement pour améliorer sa tolérance ou diminuer le nombre de prises. Il est toutefois fortement recommandé de bien évaluer le rapport bénéfice-risque du changement de traitement, c'est-à-dire le bénéfice de la nouvelle association en termes de simplicité de prise, de tolérance, d'interaction médicamenteuse contre le risque de changer pour une association éventuellement insuffisamment validée avec la possibilité de survenue d'un échappement viral à court terme et des problèmes de toxicité à long terme. Ce rapport bénéfice-risque du changement de traitement n'est pas le même selon que le motif de changement de traitement est la survenue de complications ou d'intolérance ou l'optimisation d'un traitement bien toléré.

Nous ne traitons ici ni du suivi des patients (voir chapitre « Suivi »), ni de la prise en charge des complications des traitements antirétroviraux (voir chapitre « Complications »).

## Stratégies ayant fait l'objet d'études

### *Changement d'un traitement antirétroviral comportant un INTI thymidinique*

Les INTI disponibles aujourd'hui sont moins toxiques [26, 27, 71-73]. Ils permettent de construire des schémas thérapeutiques en prise unique quotidienne, et sont disponibles en associations combinées dans un seul comprimé, ce qui motive les changements à l'intérieur des classes d'INTI. Il est recommandé de changer des associations comportant d4T, ddl, et de favoriser le changement de l'AZT pour des associations, de préférence fixes, comportant le TDF ou l'ABC. Avant le changement, il faut s'assurer que ces médicaments sont pleinement actifs et qu'ils n'ont pas entraîné d'effet indésirable dans le passé en considérant les génotypes antérieurs notamment celui réalisé avant la mise en route du traitement et toute l'histoire thérapeutique du patient. Pour l'ABC il faut s'assurer que le patient n'est pas porteur du HLA B\*5701 [31].

### *Changement d'un traitement antirétroviral 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 cardio-vasculaires, la complexité du traitement et le nombre global de comprimés à prendre. Cette stratégie peut être envisagée surtout chez les patients sans antécédents d'échec virologique. Les IP disponibles aujourd'hui ont un meilleur profil de tolérance à court terme et des propriétés permettant de construire des schémas thérapeutiques en prise unique quotidienne; en conséquence, ces préoccupations sont moins importantes et motivent par ailleurs les changements à l'intérieur des classes d'IP vers des IP pouvant être utilisés en monoprise et avec 100 mg de ritonavir (vs 200 mg). Sur le long terme, le profil de tolérance de ces IP est toutefois moins bien connu et il n'est pas certain qu'il soit différent des autres IP.

- *Changement par une association comportant 2 INTI et un nouvel IP/r.*

Le darunavir/r et l'atazanavir/r offrent l'intérêt de la simplicité de prise (1 prise par jour), et l'administration d'une quantité moindre de ritonavir. **Ces stratégies doivent être envisagées uniquement chez des patients n'ayant pas d'antécédent d'échec virologique aux IP, ou ayant des antécédents d'échec virologique mais sans mutations de résistance primaires à ces médicaments.**

Dans l'essai ARTEMIS, chez 689 patients naïfs, le darunavir/r à la dose de 800/100 mg une fois par jour était associé à une meilleure tolérance gastro-intestinale et lipidique que le LPV/r [43]. Les patients traités avec le LPV/r avaient toutefois reçu soit LPV/r 400/100 mg deux fois par jour, soit LPV/r 800/200 mg une fois par jour et la formulation capsule molle jusqu'à la 48<sup>e</sup> semaine. L'efficacité comparable du darunavir/r à la dose de 800/100 une fois par jour vs darunavir/r 600/100 deux fois par jour a été démontrée uniquement chez les patients n'ayant pas de mutation de résistance au darunavir (Cahn P, CROI 2010, abstract 57). Cette posologie ne doit pas être utilisée en dehors de cette situation.

Dans l'essai Castle, l'atazanavir/r à la dose de 300/100 mg une fois par jour était mieux toléré sur le plan gastro-intestinal et associé à un meilleur profil lipidique que le LPV/r en deux prises par jour [41]. Des essais cliniques randomisés menés notamment chez les patients ayant une dyslipidémie et/ou hyperinsulinémie ont montré que la substitution de l'IP/r par l'atazanavir/r engendre une amélioration significative de ces paramètres [74-76]. Toutefois, les données sont contradictoires sur l'évolution de la graisse abdominale sous LPV/r vs ATZ/r [74]. De plus, un certain nombre d'études montrent l'absence d'amélioration de la fonction endothéliale et de la diminution des concentrations des marqueurs d'inflammation après changement d'un traitement par IP/r pour ATZ/r [75]. L'atazanavir/r expose par ailleurs à une majoration des risques d'interactions médicamenteuses (avec le ténofovir, les antiacides et antisécrotoires et les inducteurs enzymatiques, etc.). Le changement d'une trithérapie comportant un IP pour ATZ/r doit être uniquement envisagé chez les patients n'ayant pas d'antécédent d'échec aux IP ou en cas d'antécédent d'échec virologique aux IP en l'absence de mutation de résistance à l'ATV.

- *Simplification par une association comportant 2 INTI + 1 INNTI.*

Simplifications par névirapine ou efavirenz.

**Avant d'envisager cette simplification, il est indispensable de s'assurer que les médicaments qui seront associés à l'INNTI sont pleinement actifs en considérant les génotypes antérieurs (génotype cumulé) notamment celui réalisé avant la mise en route du traitement et toute l'histoire thérapeutique du patient. Le virus doit être considéré résistant à l'INNTI en cas de survenue d'un échec virologique sous INNTI dans le passé. Cette stratégie a été essentiellement validée chez les patients n'ayant pas d'antécédents d'échec virologique.**

Plusieurs essais comparatifs ont montré l'efficacité de cette stratégie, en termes d'amélioration des paramètres lipidiques [77, 78]. L'utilisation de l'association ténofovir/emtricitabine et d'efavirenz permet de proposer une association combinée dans un seul comprimé. L'utilisation des associations comportant la névirapine est associée à un meilleur profil lipidique que l'utilisation des associations comportant l'efavirenz (c'est-à-dire HDL-cholestérol, cholestérol total, triglycérides) [79, 80]. Le risque plus élevé de survenue d'effets indésirables hépatiques ou de réactions d'hypersensibilité avec la névirapine, constaté chez les patients naïfs de traitements antirétroviraux ayant des CD4 élevés (femmes ayant plus de 250 CD4/mm<sup>3</sup> ou hommes ayant plus de 400 CD4/mm<sup>3</sup>), 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 [81, 82]. 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 [78] (A1a).

#### Simplification par étravirine

Il n'y a pas d'étude de simplification par 2 INTI + étravirine. Une seule étude a évalué cette association vs une association de 2 INTI + IP chez les patients en échec virologique, résistants aux INNTI et naïfs d'IP. Cette étude a été prématurément arrêtée en raison de la survenue d'un nombre plus important d'échecs virologiques dans le groupe 2 INTI + étravirine que dans le groupe 2 INTI + IP [83].

Le virus d'une proportion importante de patients inclus dans cette étude était résistant aux INTI et INNTI. La simplification par une association de 2 INTI + étravirine ne doit donc pas être envisagée.

#### *Changement d'un traitement antirétroviral comportant l'enfuvirtide*

Chez les patients en succès virologique, **n'ayant pas pris d'inhibiteur d'intégrase dans le passé**, le changement d'un traitement comportant l'enfuvirtide pour un traitement comportant le raltégravir doit être envisagé compte tenu des problèmes de tolérance associés à l'administration de l'enfuvirtide. L'étude Easier ANRS 138 a montré l'efficacité de cette stratégie en termes virologiques chez les patients multitraités [84].

**Stratégies ne pouvant être validées avec les données disponibles et ne devant être utilisées que dans des circonstances particulières**

#### *Remplacement de l'atazanavir/r par l'atazanavir*

Un traitement antirétroviral comportant l'atazanavir non boosté n'est pas recommandé en première ligne de traitement antirétroviral (voir plus haut). Chez les patients en succès virologique sous l'atazanavir/r (300/100 mg), des essais cliniques ont été réalisés pour évaluer l'efficacité d'une stratégie de remplacement de l'atazanavir/r par l'atazanavir (400 mg). L'objectif dans ce cas est de proposer un IP ne comportant pas de norvir et de diminuer le risque de survenue de troubles métaboliques.

Un essai clinique randomisé récent mené chez les patients en succès virologique sous l'atazanavir/r ABC/3TC, sans antécédents d'échec virologique aux IP, a montré l'efficacité en termes immunovirologiques du remplacement de l'atazanavir/r par l'atazanavir (Squires K, IAS 2009, abstract WELBB103). Cet essai n'a pas été publié à ce jour. Deux autres essais cliniques randomisés également menés chez les patients en succès virologique et sans antécédents d'échec virologique aux IP ont montré que le remplacement de l'IP par l'atazanavir est efficace mais l'atazanavir était potentialisé par le ritonavir chez une partie des patients du bras de substitution (atazanavir potentialisé en cas d'association du ténofovir) [85, 86]. Enfin, un autre essai clinique randomisé a montré que le remplacement de l'IP par

l'atazanavir est efficace sur le plan virologique, mais un faible nombre de patients était inclus dans cet essai dont le critère de jugement principal était fondé sur des critères métaboliques. Cet essai n'avait pas la puissance nécessaire pour montrer une différence d'efficacité entre les deux stratégies. Ainsi ces essais cliniques ne peuvent pour le moment assurer l'équivalence de l'efficacité de l'atazanavir/r et l'atazanavir.

L'ensemble de ces essais cliniques montre toutefois que le remplacement de l'atazanavir/r par l'atazanavir engendre une amélioration significative des paramètres lipidiques [87]. Par contre, il n'a pas été montré que le changement IP/r pour ATZ améliore la fonction endothéliale [88].

Il est recommandé d'envisager le remplacement de l'atazanavir/r par l'atazanavir uniquement en cas de survenue des complications (à titre d'exemple l'ictère ou les troubles lipidiques). Ce changement ne peut être envisagé que chez des patients n'ayant pas d'antécédent d'échec virologique aux IP, en l'absence de ténofovir, des antiacides et antisécétrés.

- *Simplification par une association comportant 2 INTI + 1 INI (raltégravir).*

La simplification d'une première trithérapie comportant un IP par une association comportant 2 INTI + 1 INI et plus précisément TDF/FTC et raltégravir offre un meilleur profil de tolérance, et diminue les risques d'interactions médicamenteuses.

Les essais SWITCHMRK 1 et 2 ont comparé, chez des patients en succès virologique sous un traitement comportant 2 INTI + LPV/r, la poursuite de ce traitement au remplacement de LPV/r par raltégravir [89]. Il y a eu plus d'échecs virologiques dans le bras « changement » que dans le bras « maintien », et la non-infériorité de la stratégie de changement n'a pas été démontrée. *A posteriori*, il apparaît que plus de la moitié des patients ayant présenté un échappement virologique après changement pour le raltégravir avaient un antécédent d'échec virologique.

En l'absence d'autres essais cliniques, il est donc recommandé d'envisager le remplacement de l'IP/r par raltégravir uniquement en cas de survenue des complications (troubles métaboliques) ou dans le cadre de la gestion des interactions médicamenteuses. Avant de remplacer un médicament antirétroviral en cours par le raltégravir chez les patients dont la charge virale est bien contrôlée, il est recommandé de s'assurer que les médicaments qui seront associés au raltégravir sont pleinement actifs en considérant toute l'histoire thérapeutique du patient.

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

Récemment, des essais cliniques ont évalué l'efficacité des stratégies de maintenance par des IP/r en monothérapie : atazanavir/r, lopinavir/r, et darunavir/r.

La plupart des études ayant évalué l'efficacité d'atazanavir/r en monothérapie sont des études pilotes [90]. Les résultats de ces études ne sont pas très favorables. L'une de ces études a été prématurément interrompue en raison de la survenue d'un nombre important d'échecs virologiques.

Les études ayant évalué l'efficacité de lopinavir/r et darunavir/r en monothérapie sont plus prometteuses. Ces études ont été en général menées chez les patients n'ayant pas d'antécédents d'échec virologique aux IP. Les patients ont été randomisés entre monothérapie de lopinavir/r ou darunavir/r versus trithérapie conventionnelle contenant lopinavir/r ou darunavir/r après six mois d'indéteçtabilité. Pour les deux molécules, il a été montré une équivalence entre le bras monothérapie d'IP/r et le bras trithérapie. Pour lopinavir/r, 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. Une étude montre un risque plus élevé d'échec virologique dans le groupe monothérapie chez les patients ayant un nadir de CD4 bas (Gutmann C, CROI 2009, abstract 578). Pour le darunavir/r, dans une des deux études menées à ce jour, il existe une tendance vers une proportion moindre de patients ayant une CV < 50 copies/mL dans le bras monothérapie à 48 semaines.

Bien que les résultats des essais cliniques ayant évalué l'efficacité des IP, et surtout le lopinavir/r et le darunavir/r, en monothérapie mettent en évidence la non-infériorité de la monothérapie en ce qui concerne le maintien d'une charge virale indéteçtable à S48, ces

stratégies semblent être 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 (tractus génitaux, système nerveux central) est mal connu.

En pratique, la simplification d'une trithérapie avec IP/r pour une monothérapie d'IP/r comportant soit LPV/r 400/100 mg x 2/jour, soit DRV/r 800/100 mg x 1/jour peut être envisagée pour simplifier le traitement en cas d'intolérance aux INTI, à condition :

- que la charge virale soit < 50 c/mL depuis au moins six mois et qu'il n'y ait pas d'antériorité d'échec virologique aux IP;
- que le nadir des CD4 soit > 100/mm<sup>3</sup>;
- d'une surveillance plus rapprochée de la charge virale, avec réintensification par combinaison fixe d'INTI lorsque la charge virale repasse à une valeur > 50 copies/mL. Dans les études, cette éventualité survient chez environ 10 % des patients après un an de monothérapie.

- *Changement pour une association ne comprenant pas d'INTI : association INNTI-IP/r*

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 lipoatrophie et d'une cytopathie mitochondriale. Elle avait par ailleurs pour objectif d'épargner la classe des INTI [91]. **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 (A1a).**

- *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 n'est pas recommandée (A1a).

- *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 immunovirologique sous un premier traitement antirétroviral efficace (A1a).

### **Stratégies en cours d'évaluation**

- *Association IP/r + raltégravir ou maraviroc*

Des essais cliniques sont actuellement en cours pour évaluer l'efficacité et la tolérance de ces stratégies. En dehors d'essais thérapeutiques, la simplification d'un traitement efficace par l'association d'un IP/r + raltégravir ou maraviroc n'est pas recommandée (CIII).

- *Association 2 INTI + maraviroc*

Des essais cliniques sont actuellement en cours pour évaluer l'efficacité et la tolérance de cette stratégie chez les patients à tropisme R5. En dehors d'essais thérapeutiques, la simplification d'un traitement efficace par l'association de 2 INTI + maraviroc n'est pas recommandée (CIII).

### **Gestion de situations particulières**

#### ***Interruptions de traitement***

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 (A1).

Certains patients peuvent cependant éprouver le besoin d'interrompre transitoirement leur traitement, pour diverses raisons (retour au pays de patients émigrés, pour tester l'hypothèse de la responsabilité du traitement antirétroviral dans certains signes généraux comme une fatigue inexpliquée...). Dans ces situations, il est préférable de proposer une modification de traitement en essayant de prendre en compte les souhaits du patient, et en l'informant de l'augmentation du risque de transmission sexuelle.

### *Dissociation immunovirologique*

Chez les patients ayant une charge virale contrôlée avec une restauration immunitaire partielle (taux de lymphocytes CD4 < 200/mm<sup>3</sup>) malgré un traitement antirétroviral efficace depuis au moins six mois, l'utilisation de l'interleukine 2 n'est pas recommandée (AI). Chez ces patients, des études pilotes et des essais cliniques sont actuellement menés afin d'évaluer le gain en lymphocytes CD4 après l'addition d'un anti-CCR5 et notamment le maraviroc à l'association antirétrovirale en cours. Les résultats de la première étude pilote évaluant cette stratégie (ACTG5256, Wilkin, CROI 2010, Abstract 285) ne démontrent pas l'efficacité de cette stratégie qui ne doit pas être utilisée en dehors d'essais cliniques (CIII).

### Points forts

- L'objectif du traitement antirétroviral est d'atteindre et de maintenir une charge virale indétectable (< 50 copies/mL) et un nombre de lymphocytes CD4 > 500/mm<sup>3</sup> (AIIa).
- En dehors des situations d'urgence, la mise en route d'un traitement antirétroviral doit être préparée avec le patient pour optimiser son adhésion au traitement (AIII).
- Les interruptions de traitement sont suivies d'un rebond de la réplication du VIH et d'une baisse des lymphocytes CD4, d'autant plus rapide que le nadir des lymphocytes CD4 est plus bas (AIIa).
- 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 (AIIa) et a un impact négatif sur les lymphocytes CD4 (AIIa).
- 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).
- Avec la disponibilité de six classes d'antirétroviraux, l'objectif de réobtention d'une suppression virologique maximale est aujourd'hui possible dans la grande majorité des cas, y compris chez les patients avec un long historique antirétroviral et la présence de résistance génotypique à plus d'une classe.
- Dans ces situations d'échec virologique, les facteurs associés à une plus grande chance de succès virologique du nouveau traitement sont une charge virale modérément élevée (< 30 000 copies/mL), un nombre de lymphocytes CD4 élevé, l'utilisation d'un inhibiteur de protéase potentialisé par le ritonavir, l'utilisation d'une nouvelle classe d'ARV non antérieurement reçue par le patient.

### Le groupe d'experts recommande :

*Pour le premier traitement antirétroviral :*

- de réaliser un test génotypique de résistance lors du diagnostic de l'infection à VIH et de fonder le choix du premier traitement en tenant compte de ces données (AIIa);
- de commencer un traitement antirétroviral sans délai chez les patients symptomatiques (catégories B et C de la classification CDC 1993), en tenant compte du traitement éventuel d'une infection opportuniste et des interactions possibles, ainsi que chez les patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 < 350/mm<sup>3</sup> ou < 15 % (AIIa);
- de commencer un traitement antirétroviral chez les patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 compris entre 350 et 500/mm<sup>3</sup> (BIIa);

- chez les patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 500/mm<sup>3</sup>, les données sont insuffisantes pour recommander l'instauration systématique d'un traitement antirétroviral (C). Il est toutefois possible de l'envisager dans les circonstances suivantes (BII) :
  - . charge virale plasmatique > 100 000 copies/mL,
  - . baisse rapide des lymphocytes CD4,
  - . co-infection par le VHC ou par le VHB,
  - . âge > 50 ans,
  - . facteurs de risque cardio-vasculaires,
  - . objectif de réduction de la transmission sexuelle du VIH;
- de recourir préférentiellement à une trithérapie comportant 2 INTI + 1 INNTI ou 1 IP/r (A1a) :
  - . si trithérapie avec INNTI : ténofovir/emtricitabine + efavirenz (A1a),
  - . si trithérapie avec IP/r : (ténofovir/emtricitabine ou abacavir/lamivudine) + (atazanavir/r ou darunavir/r ou lopinavir/r) (A1a);
- de ne prescrire abacavir que chez des patients négatifs pour HLA B\*5701 et ayant une charge virale plasmatique < 100 000 copies/mL (A1a).

*Dans les situations d'échec virologique :*

- de chercher à atteindre et maintenir une charge virale plasmatique < 50 copies/mL, quelle que soit la situation d'échec (AIII);
- de construire un schéma thérapeutique comportant chaque fois que possible trois médicaments actifs, sur la base de l'historique thérapeutique, des génotypes successifs et éventuellement des dosages pharmacologiques (AII);
- lorsqu'un seul médicament reste actif :
  - . si le nombre de lymphocytes CD4 est > 200/mm<sup>3</sup>, et dans l'attente de nouvelles molécules, de ne pas modifier le traitement, en surveillant le taux de lymphocytes CD4 et la survenue de manifestations cliniques,
  - . si le nombre de lymphocytes CD4 est < 200/mm<sup>3</sup>, avec risque de progression clinique, d'essayer d'optimiser le traitement, en recyclant les molécules déjà utilisées et en les associant (AIII), et en maintenant la prophylaxie des infections opportunistes.

*Dans le cas d'un traitement virologiquement efficace :*

- de prendre en compte l'antériorité thérapeutique, en termes de résistance et de tolérance, avant de changer un traitement mal toléré (A1a);
- de prendre en compte, de la même façon, l'antériorité thérapeutique avant de prendre la décision de modifier un traitement efficace et toléré dans un objectif de simplification et/ou de réduction de l'impact des facteurs de risque (AIIa).

Tableau 4. Doses, principales précautions d'emploi et prix des antirétroviraux en 2010

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Prix* HT (€)	Précautions d'emploi, intolérance
<b>INHIBITEURS NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE</b>			
Abacavir (ABC)** Ziagen®	300 mg x 2/j ou 600 mg x 1/j	252	L'initiation d'abacavir ne peut être envisagée que chez des patients négatifs pour HLA B*5701. Le risque de survenue d'un syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir est proche de zéro chez les sujets non porteurs de l'allèle HLA B*5701. En cas d'hypersensibilité avérée ou suspectée, l'abacavir doit être arrêté et sa réintroduction est formellement et définitivement contre-indiquée
Emtricitabine (FTC)** Emtriva®	200 mg x 1/j	147	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB
Didanosine (ddl) Videx®	≥ 60 kg : 400 mg x 1/j < 60 kg : 250 mg x 1/j à jeun	175	Risque de neuropathie périphérique, de pancréatite Surveillance de la lipase sérique
Lamivudine (3TC)** Épivir®	150 mg x 2/j ou 300 mg x 1/j	148	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB
Stavudine (d4T) Zérit®	30 mg x 2/j	181	Risque de neuropathie, risque de lipoatrophie Pas d'indication dans un premier traitement antirétroviral
Zidovudine (AZT)** Rétrovir®	300 mg x 2/j	198	Surveillance NFS (hémoglobine, neutrophiles)
<b>INHIBITEUR NUCLÉOTIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE</b>			
Ténofovir (TDF)** Viread®	245 mg x 1/j au cours d'un repas	324	Risque de néphrotoxicité (insuffisance rénale et syndrome de Fanconi). La surveillance rénale (clairance de la créatinine, protéinurie et mesure de la phosphorémie) est recommandée avant l'initiation du traitement par ténofovir, puis toutes les 4 semaines pendant la première année de traitement, puis tous les 3 mois les années suivantes
<b>INHIBITEURS NON NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE</b>			
Efavirenz (EFV)** Sustiva®	600 mg x 1/j au coucher	265	Signes neuropsychiques, souvent transitoires, à l'introduction du traitement Risque d'éruption cutanée Inactif sur VIH-2 et VIH-1 du groupe O Contre-indiqué chez la femme enceinte ou n'utilisant pas de contraception efficace
Névirapine (NVP) Viramune®	200 mg x 1/j pendant 14 jours puis 200 mg x 2/j	242	Inactif sur VIH-2 et VIH-1 du groupe O Non recommandé si CD4 > 400/mm <sup>3</sup> chez les hommes et > 250/mm <sup>3</sup> chez les femmes en raison d'une majoration du risque d'hépatotoxicité. Au cours des 16 premières semaines de traitement, il est nécessaire de surveiller les transaminases tous les 15 jours en raison de la survenue possible d'une hépatite médicamenteuse. Il ne faut pas entreprendre simultanément un traitement comportant de l'abacavir et de la névirapine
Étravirine (ETV) Intelence®	200 mg x 2/j	429	Ne pas utiliser dans les infections par le VIH-2 ou le VIH-1 du groupe O Bonne tolérance mais recul limité

INHIBITEURS DE LA PROTÉASE			
Atazanavir/ritonavir Reyataz®/Norvir®	300/100 mg x 1/j au cours des repas	456	Dyslipidémie, hyperglycémie, lipodystrophie Hyperbilirubinémie non conjuguée Troubles digestifs Interactions médicamenteuses multiples, notamment avec les inhibiteurs de la pompe à protons
Darunavir/ritonavir Prezista®/Norvir®	800/100 mg x 1/j 600/100 mg x 2/j	456 714	Dyslipidémie, hyperglycémie, lipodystrophie Troubles digestifs
Indinavir/ritonavir Crixivan®/Norvir®	400-600/100 mg x 2/j	147	Dyslipidémie, hyperglycémie, lipodystrophie Risque de coliques néphrétiques Nécessité d'une hydratation abondante, même en 2 prises par jour à dose réduite en association avec ritonavir Effets rétinoido-like (xérodémie, ongles incarnés)
Fosamprenavir/ ritonavir Telzir®/ Norvir®	700/100 mg x 2/j	318	Dyslipidémie, hyperglycémie, lipodystrophie Risque de rash Troubles digestifs d'intensité modérée
Lopinavir/ritonavir Kaletra®	400/100 mg x 2/j	427	Dyslipidémie, hyperglycémie, lipodystrophie Troubles digestifs fréquents, mais habituellement d'intensité modérée
Saquinavir/ritonavir Invirase®/Norvir®	1000/100 mg x 2/j	393	Dyslipidémie, hyperglycémie, lipodystrophie Troubles digestifs Allongement de l'espace QT
Tipranavir/ritonavir Aptivus®/Norvir®	500/200 mg x 2/j	765	Dyslipidémie, hyperglycémie, lipodystrophie Troubles digestifs, cytolyse hépatique Interactions médicamenteuses multiples
INHIBITEUR DE FUSION			
Enfuvirtide (T-20) Fuzéon®	90 mg x 2/j SC	1320	Réactions au point d'injection Myalgies, pneumonies
INHIBITEUR DE CCR5			
Maraviroc Celsentri®	150 à 600 mg x 2/j	703	Détermination préalable du tropisme de la souche virale pour le corécepteur CCR5. Dose à adapter en fonction des antirétroviraux et autres médicaments associés
INHIBITEUR D'INTÉGRASE			
Raltégravir Isentress®	400 mg x 2/j	690	Bonne tolérance clinique et biologique. À utiliser avec prudence en cas de coadministration avec de puissants inducteurs de l'UGT1A1 (comme la rifampicine)

\* pour 30 jours de traitement (sans intégrer le prix du Norvir®, 54 € pour 100 mg x 2/j, pour les IP/r).

\*\* disponible également au sein de formes combinées.

## BIBLIOGRAPHIE

1. DONNELL D, BAETEN JM, KIARIE J et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy : a prospective cohort analysis [In Process Citation]. Lancet, 2010, 375 (9731) : 2092-2208.
2. 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, 21 (9) : 1185-1197.

3. EL-SADR WM, LUNDGREN JD, NEATON JD et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*, 2006, 355 (22) : 2283-2296.
4. 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 (8) : 620-626.
5. 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 (3) : 441-446.
6. 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 (7) : 841-888.
7. EMERY S, NEUHAUS JA, PHILLIPS AN et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis*, 2008, 197 (8) : 1133-1144.
8. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals [In Process Citation]. *AIDS*, 2010, 24 (1) : 123-137.
9. GUIGUET M, BOUE F, CADRANEL J, LANG JM, ROSENTHAL E, COSTAGLIOLA D. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4) : a prospective cohort study. *Lancet Oncol*, 2009, 10 (12) : 1152-1159.
10. MARIN B, THIEBAUT R, BUCHER HC et al. Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy [In Process Citation]. *AIDS*, 2009, 23 (13) : 1743-1153.
11. STERNE JA, MAY M, COSTAGLIOLA D et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients : a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet*, 2009, 373 (9672) : 1352-1363.
12. KITAHATA MM, GANGE SJ, ABRAHAM AG et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med*, 2009, 360 (18) : 1815-1826.
13. KELLEY CF, KITCHEN CM, HUNT PW et al. Incomplete peripheral CD4+ cell count restoration in HIV-infected patients receiving long-term antiretroviral treatment. *Clin Infect Dis*, 2009, 48 (6) : 787-794.
14. MOORE DM, HOGG RS, CHAN K, TYNDALL M, YIP B, MONTANER JS. Disease progression in patients with virological suppression in response to HAART is associated with the degree of immunological response. *AIDS*, 2006, 20 (3) : 371-377.
15. 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 (9327) : 119-129.
16. PHAIR JP, MELLORS JW, DETELS R, MARGOLICK JB, MUNOZ A. Virologic and immunologic values allowing safe deferral of antiretroviral therapy. *AIDS*, 2002, 16 (18) : 2455-2459.
17. 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, 188 (10) : 1421-1425.
18. Response to combination antiretroviral therapy : variation by age. *AIDS*, 2008, 22 (12) : 1463-1473.
19. GREENBAUM AH, WILSON LE, KERULY JC, MOORE RD, GEBU KA. Effect of age and HAART regimen on clinical response in an urban cohort of HIV-infected individuals. *AIDS*, 2008, 22 (17) : 2331-2339.
20. ATTA MG, GALLANT JE, RAHMAN MH et al. Antiretroviral therapy in the treatment of HIV-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21 (10) : 2809-2813.
21. GEBREKRISTOS HT, MLISANA KP, KARIM QA. Patients' readiness to start highly active antiretroviral treatment for HIV. *BMJ*, 2005, 331 (7519) : 772-775.
22. 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 (1) : 31-39.
23. COTE JK, GODIN G. Efficacy of interventions in improving adherence to antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS*, 2005, 16 (5) : 335-343.
24. 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 (2) : 223-231.
25. GARDNER EM, SHARMA S, PENG G et al. Differential adherence to combination antiretroviral therapy is associated with virological failure with resistance. *AIDS*, 2008, 22 (1) : 75-82.
26. GALLANT JE, DEJESUS E, ARRIBAS JR et al. Tenofovir DF, Emtricitabine, and Efavirenz vs Zidovudine, Lamivudine, and Efavirenz for HIV. *N Engl J Med*, 2006, 354 (3) : 251-260.
27. ARRIBAS JR, POZNIAK AL, GALLANT JE et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naive patients : 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008, 47 (1) : 74-78.
28. DEJESUS E, HERRERA G, TEOFILO E et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults [In Process Citation]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39 (7) : 1038-1146.

29. MOYLE GJ, DEJESUS 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 Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, 38 (4) : 417-425.
30. SMITH KY, PATEL P, FINE D et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS*, 2009, 23 (12) : 1547-1556.
31. MALLAL S, PHILLIPS E, CAROSI G et al. HLA B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*, 2008, 358 (6) : 568-579.
32. SAX PE, TIERNEY C, COLLIER AC et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med*, 2009, 361 (23) : 2230-2240.
33. 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 (20) : 2095-2106.
34. LENNOX JL, DEJESUS E, LAZZARIN A et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection : a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 2009, 374 (9692) : 796-806.
35. MARKOWITZ M, NGUYEN BY, GOTUZZO E et al. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection : results of a 48-week controlled study [epub ahead of print] [record supplied by publisher]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007, 46 (2) : 125-133.
36. 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 (9417) : 1253-1263.
37. 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 (5) : 463-471.
38. REY D, HOEN B, CHAVANET P et al. High rate of early virological failure with the once-daily tenofovir/lamivudine/nevirapine combination in naïve HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 63 (2) : 380-388.
39. LAPADULA G, COSTARELLI S, QUIROS-ROLDAN E et al. Risk of early virological failure of once-daily tenofovir-emtricitabine plus twice-daily nevirapine in antiretroviral therapy-naïve HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*, 2008, 46 (7) : 1127-1129.
40. MOLINA JM, NDRADE-VILLANUEVA J, ECHEVARRIA J et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients : 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet*, 2008, 372 (9639) : 646-655.
41. MOLINA JM, ANDRADE-VILLANUEVA J, ECHEVARRIA J et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients : 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study [In Process Citation]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010, 53 (3) : 323-332.
42. ORTIZ R, DEJESUS E, KHANLOU H et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS*, 2008, 22 (12) : 1389-1397.
43. MILLS AM, NELSON M, JAYAWEERA D et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients : 96-week analysis [In Process Citation]. *AIDS*, 2009, 23 (13) : 1679-188.
44. GATHE J, DA SILVA BA, COHEN DE et al. A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen is noninferior to twice-daily dosing and results in similar safety and tolerability in antiretroviral-naïve subjects through 48 weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 50 (5) : 474-481.
45. WALMSLEY S, AVIHINGSANON A, SLIM J et al. Gemini : a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 50 (4) : 367-374.
46. 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 (9534) : 476-482.
47. PULIDO F, ESTRADA V, BARIL JG et al. Long-term efficacy and safety of fosamprenavir plus ritonavir versus lopinavir/ritonavir in combination with abacavir/lamivudine over 144 weeks. *HIV Clin Trials*, 2009, 10 (2) : 76-87.
48. 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 (2) : 560-565.

49. SMITH KY, WEINBERG WG, DEJESUS E et al. Fosamprenavir or atazanavir once daily boosted with ritonavir 100 mg, plus tenofovir/emtricitabine, for the initial treatment of HIV infection : 48-week results of ALERT. *AIDS Res Ther*, 2008, 5 : 5.
50. WORM SW, SABIN C, WEBER R et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes : the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (DAD) study. *J Infect Dis*, 2010, 201 (3) : 318-330.
51. PODSADECKI TJ, VRIJENS BC, TOUSSET EP, RODE RA, HANNA GJ. Decreased adherence to antiretroviral therapy observed prior to transient human immunodeficiency virus type 1 viremia. *J Infect Dis*, 2007, 196 (12) : 1773-1778.
52. JONES LE, PERELSON AS. Transient viremia, plasma viral load, and reservoir replenishment in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007, 45 (5) : 483-493.
53. 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 (18) : 2441-2444.
54. 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 Acquir Immune Defic Syndr*, 2001, 28 (3) : 232-239.
55. LE MOING V, CHÊNE G, LEPOT 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 (2) : 239-247.
56. 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 (9) : 837-846.
57. GHOSH J, WIRDEN M, KTORZA N et al. No benefit of a structured treatment interruption based on genotypic resistance in heavily pretreated HIV-infected patients [In Process Citation]. *AIDS*, 2005, 19 (15) : 1643-1647.
58. MADRUGA JV, CAHN P, GRINSZTEIN B et al. Efficacy and safety of TMC125 (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 (9581) : 29-38.
59. LAZZARIN A, CAMPBELL T, CLOTET B et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2 : 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2007, 370 (9581) : 39-48.
60. CLOTET B, BELLOS N, MOLINA JM et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2 : a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet*, 2007, 369 (9568) : 1169-1178.
61. HICKS CB, CAHN P, COOPER DA et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies : an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet*, 2006, 368 (9534) : 466-475.
62. STEIGBIGEL RT, COOPER DA, KUMAR PN et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 2008, 359 (4) : 339-354.
63. COOPER DA, STEIGBIGEL RT, GATELL JM et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 2008, 359 (4) : 355-365.
64. GULICK RM, LALEZARI J, GOODRICH J et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 2008, 359 (14) : 1429-1441.
65. FATKENHEUER G, NELSON M, LAZZARIN A et al. Subgroup analyses of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 2008, 359 (14) : 1442-1455.
66. YAZDANPANAH Y, FAGARD C, DESCAMPS D et al. High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV : results of the ANRS 139 TRIO trial. *Clin Infect Dis*, 2009, 49 (9) : 1441-1449.
67. 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 (9428) : 51-62.
68. 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 (6) : 795-03.
69. 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 (6) : 840-847.
70. RAFFANTI SP, FUSCO JS, SHERRILL BH et al. Effect of persistent moderate viremia on disease progression during HIV therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004, 37 (1) : 1147-1154.
71. FISHER M, MOYLE GJ, SHAHMANESH M et al. A randomized comparative trial of continued zidovudine/lamivudine or replacement with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine in efavirenz-treated HIV-1-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 51 (5) : 562-568.

72. MOYLE GJ, SABIN CA, CARLEDGE J et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipoatrophy. *AIDS*, 2006, 20 (16) : 2043-2050.
73. PODZAMCZER D, FERRER E, SANCHEZ P et al. less lipoatrophy and better lipid profile with abacavir as compared to stavudine : 96-week results of a randomized study. *JAIDS J of Acquir Immune Defic Syndr*, 2007, 44 (2) : 139-147.
74. STANLEY TL, JOY T, HADIGAN CM et al. Effects of switching from lopinavir/ritonavir to atazanavir/ritonavir on muscle glucose uptake and visceral fat in HIV-infected patients [In Process Citation]. *AIDS*, 2009, 23 (11) : 1349-157.
75. MURPHY RL, BERZINS B, ZALA C et al. Change to atazanavir/ritonavir treatment improves lipids but not endothelial function in patients on stable antiretroviral therapy [epub ahead of print] [record supplied by publisher]. *AIDS* 2010, 24 (6) : 885-890.
76. MALLOLAS J, PODZAMCZER D, MILINKOVIC A et al. Efficacy and safety of switching from boosted lopinavir to boosted atazanavir in patients with virological suppression receiving a LPV/r-containing HAART : the ATAZIP study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 51 (1) : 29-36.
77. 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 (5) : 353-359.
78. 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 (6) : 830-839.
79. 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 (1) : e19.
80. PARIENTI JJ, MASSARI V, REY D, POUBEAU P, VERDON R. Efavirenz to nevirapine switch in HIV-1-infected patients with dyslipidemia : a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis*, 2007, 45 (2) : 263-266.
81. 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 (6) : 933-940.
82. 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 (3) : 325-333.
83. RUXRUNGTHAM K, PEDRO RJ, LATIFF GH et al. Impact of reverse transcriptase resistance on the efficacy of TMC125 (etravirine) with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in protease inhibitor-naïve, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-experienced patients : study TMC125-C227. *HIV Med*, 2008, 9 (10) : 883-896.
84. DE CASTRO N, BRAUN J, CHARREAU I et al. Switch from enfuvirtide to raltegravir in virologically suppressed multidrug-resistant HIV-1-infected patients : a randomized open-label trial. *Clin Infect Dis*, 2009, 49 (8) : 1259-1267.
85. 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 (11) : 1484-1492.
86. 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 (1) : 200-205.
87. SENSION M, ANDRADE NETO JLD, GRINSZTEIN B et al. Improvement in lipid profiles in antiretroviral-experienced HIV-positive patients with hyperlipidemia after a switch to unboosted atazanavir. *JAIDS J of Acquir Immune Defic Syndrom*, 2009, 51 (2) : 153-162.
88. FLAMMER AJ, VO NT, LEDERGERBER B et al. Effect of atazanavir versus other protease inhibitor-containing antiretroviral therapy on endothelial function in HIV-infected persons : randomised controlled trial. *Heart*, 2009, 95 (5) : 385-390.
89. ERON JJ, YOUNG B, COOPER DA et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2) : two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet*, 2010, 375 (9712) : 396-407.
90. WILKIN TJ, MCKINNON JE, DI RIENZO AG et al. Regimen simplification to atazanavir-ritonavir alone as maintenance antiretroviral therapy : final 48-week clinical and virologic outcomes. *J Infect Dis*, 2009, 199 (6) : 866-871.
91. 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 (3) : 325-333.

# 6

## Suivi et accompagnement médical de l'adulte infecté par le VIH

Actuellement, en France, la très grande majorité des personnes infectées par le VIH et prises en charge médicalement bénéficie ou est susceptible de bénéficier d'une multithérapie antirétrovirale. Le succès thérapeutique est lié à un niveau 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, qui se préoccupe également de la prévention de la transmission du virus et des complications liées au traitement.

La prise en charge initiale et le suivi de l'adulte infecté par le VIH doivent tenir compte de problématiques multiples, 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, sexologues, soignants libéraux, travailleurs sociaux de secteur, réseaux, associations...).

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

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

Depuis 2007, 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) pour le 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 la HAS (octobre 2007) ; arrêté du 28 mai 2010 fixant les conditions de réalisation du diagnostic biologique de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et -2) et les conditions de réalisation du test rapide d'orientation diagnostique dans les situations d'urgence. D'autres textes issus de travaux collectifs ont été publiés sur les missions des médecins de ville face à l'épidémie (consensus formalisé : « Prise en charge de l'infection par le VIH en médecine générale et en médecine de ville »), la réduction du risque de transmission par un traitement efficace (Avis du CNS du 30 avril 2009) et la prévention et la réduction des risques dans les groupes à haut risque vis-à-vis du VIH et des IST (« Mission RDRs, Prévention et réduction des risques dans les groupes à haut risque vis-à-vis du VIH et des IST », G. Pialoux, F. Lert, 25 novembre 2009).

Ces textes soulignent l'importance de la prise en compte de la sexualité, de la prévention combinée (voir chapitre « Dépistage et nouvelles stratégies de prévention de la transmission du VIH ») et de l'éducation thérapeutique dans la prise en charge médicale.

De nouveaux marqueurs de risque de progression de l'infection VIH ou de réponse thérapeutique, des marqueurs d'activation ou d'inflammation et/ou de risque cardio-vasculaire ont été identifiés, sans qu'ils puissent être encore recommandés de façon systématique.

## Prise en charge initiale

### **Annnonce du résultat positif d'un test de dépistage et conduite du bilan initial**

L'annonce du diagnostic d'infection par le VIH peut entraîner 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 première information sur l'infection par le VIH, les modes de transmission et les possibilités thérapeutiques actuelles est indispensable. La possibilité de recourir à un soutien psychologique ou à d'autres ressources (associations, sources d'information) est évoquée.

Après un test de dépistage positif, le premier bilan de l'infection par le VIH doit être rapidement réalisé et comporter la confirmation de la séropositivité et une numération des lymphocytes CD4. Le médecin de ville doit être en mesure d'évaluer l'urgence d'une prise en charge thérapeutique (patient symptomatique et/ou ayant des CD4 < 350/mm<sup>3</sup>) nécessitant une orientation rapide vers une équipe hospitalière spécialisée. Le bilan initial complet doit ensuite 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 d'une infection par le VIH doit faire l'objet d'une notification à la DDASS, dont le patient est informé.

### **Objectifs de la prise en charge médicale 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 comorbidités 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 ;
- mettre en place une éducation thérapeutique et aborder les questions de prévention de la transmission

### **Accès aux soins et couverture sociale**

Les enquêtes épidémiologiques et sociologiques récentes ont montré une grande fréquence des situations de précarité socio-économique chez les personnes infectées. Il convient donc de s'assurer au plus tôt que tous les dispositifs capables de permettre l'accès aux soins sont utilisés et correctement établis (voir chapitre « Conditions de vie »).

L'infection par le VIH compte parmi les affections de longue durée (ALD n° 7) listées par l'assurance-maladie et ouvre droit à une exonération du ticket modérateur. Il est donc nécessaire, dès le diagnostic, d'en faire la demande (voir chapitre « Conditions de vie »).

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

#### **Données de l'entretien médical et de l'examen clinique**

L'interrogatoire doit permettre :

- de retracer l'historique de la contamination et de recueillir des manifestations cliniques passées ou présentes potentiellement en lien avec l'infection par le VIH : épisode fébrile évocateur de primo-infection, zona, tuberculose, amaigrissement, asthénie, symptômes notamment respiratoires, digestifs, neuropsychiques...
- de rechercher dans les antécédents médicaux : a) des infections sexuellement transmissibles ou une hépatite virale; b) les vaccinations réalisées, notamment celle contre l'hépatite B, l'hépatite A, le pneumocoque, la grippe;
- de rechercher l'existence de facteurs de risque cardio-vasculaires personnels et familiaux : tabagisme à quantifier, diabète, dyslipidémie, antécédents coronariens;
- d'évaluer la consommation d'alcool, de substances psychoactives, de traitements réguliers prescrits ou non (traitement de substitution, psychotropes...);
- de préciser le contexte de vie : vie familiale et relationnelle, statut virologique du partenaire, activité professionnelle, conditions de ressources et de logement, couverture sociale.

L'examen clinique complet doit comporter en particulier :

- l'enregistrement du poids, de la taille avec calcul de l'index de masse corporelle (IMC), des tours de taille et de hanches;
- la mesure 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 1.

**Tableau 1. 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, $\gamma$ GT, phosphatases alcalines
Créatininémie, clairance de la créatinine
Glycémie à jeun
Bilan lipidique à jeun : cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides
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
Dosage 25 (OH) VitD
Recherche d'une protéinurie (bandelette urinaire)

### ***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 CD4 est  $< 200/\text{mm}^3$  ;
- recherche d'une tuberculose chez les patients originaires de pays à forte endémie tuberculeuse (voir chapitre « Infections ») ;
- électrocardiogramme en présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaire ;
- ostéodensitométrie en présence de facteurs de risque d'ostéoporose (voir chapitre « Complications »).

Chez les femmes n'ayant pas eu de bilan récent, une consultation gynécologique avec réalisation d'un frottis cervico-vaginal est recommandée.

Chez les personnes ayant des antécédents de condylomes ou des pratiques sexuelles anales, une consultation proctologique est recommandée.

En cas de découverte d'une co-infection VHB ou VHC, les explorations complémentaires nécessaires seront réalisées (voir chapitre « Co-infections par les virus des hépatites »).

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 correspondant.

La prise en charge initiale des patients symptomatiques et/ou ayant des CD4 < 200 mm<sup>3</sup> 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 « Infections » et « Tumeurs »). 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 < 100/mm<sup>3</sup>.

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**

Tous les patients infectés par le VIH ne nécessitent pas un traitement antirétroviral ; en revanche, tous nécessitent une prise en charge régulière faisant intervenir différents acteurs de santé. Dans la prise en charge de cette infection devenue maladie chronique, l'éducation thérapeutique (ETP) est devenue un enjeu important.

### **Éducation thérapeutique et adaptations du mode de vie**

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) vise à aider les patients souffrant de maladies chroniques à acquérir ou à maintenir des compétences qui leur sont nécessaires pour gérer au mieux leur vie dans le contexte d'une maladie chronique (définition OMS 1998). L'éducation thérapeutique doit s'inscrire dans une démarche de prise en charge globale, médicale, psychologique et sociale centrée sur le patient, accessible et proposée à tous. Elle nécessite des personnels formés, disposant d'un temps et d'un lieu réservés à cette activité. 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.

L'éducation thérapeutique revêt, dans l'infection par le VIH, un intérêt essentiel dans trois domaines : la prévention de la transmission du virus, la prévention des complications liées à l'infection et aux traitements, l'observance thérapeutique.

Pour la prévention de la transmission du virus, la démarche éducative porte une attention particulière aux besoins et demandes des consultants dans le respect de l'intimité et de la vie privée. Dans le domaine de la vie sexuelle et affective, le but est de leur faire acquérir des compétences qui leur permettent d'adopter ou de maintenir un comportement de prévention vis-à-vis de leur(s) partenaire(s), pour le risque de transmission du VIH, des IST et des co-infections. C'est l'entretien de sexualité et de prévention abordé plus loin.

La prévention des complications en particulier néoplasiques, métaboliques et cardio-vasculaires doit être intégrée dans les objectifs de l'éducation thérapeutique du patient infecté par le VIH. 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.

### *Sevrage tabagique*

Il importe de souligner la nécessité de lutter contre le tabagisme qui concerne près de la moitié des patients. Le patient vivant avec le VIH fumeur présente plus fréquemment une dépendance élevée à la nicotine que le fumeur de la population générale, et ce d'autant plus qu'il s'agit d'un utilisateur de drogue [1, 2]. Les co-intoxications qui sont des facteurs identifiés d'échec du sevrage sont particulièrement fréquentes : un fumeur sur deux consomme du cannabis, un sur quatre rapporte une consommation excessive d'alcool [3]. Les fumeurs rapportent plus fréquemment des symptômes d'anxiété et de dépression que dans la population VIH de non-fumeurs [2].

Comme le traitement de la dépendance tabagique est souvent difficile à gérer, le recours à des consultations médicales spécialisées de tabacologie peut être utile. Celles-ci sont souvent pluridisciplinaires, constituées de médecins addictologues, psychiatres et nutritionnistes. Elles permettent une prise en charge de la dépendance nicotinique grâce à des traitements pharmacologiques spécifiques (voir encadré en annexe 1) dont l'efficacité est augmentée lorsqu'ils sont associés à une prise en charge de type cognitivo-comportementale (TCC) [5]; elles prennent également en compte le traitement des éventuelles comorbidités associées compliquant le sevrage tabagique. La motivation est également un élément essentiel pour démarrer et maintenir un sevrage tabagique au long cours et celle-ci doit être régulièrement évaluée et renforcée au cours du suivi. Une réduction de consommation peut être proposée à l'aide de certains traitements pharmacologiques [6-9].

### *Mesures hygiéno-diététiques*

Un régime adapté et l'orientation vers une consultation de diététique ou de nutrition sont recommandés en particulier en cas d'obésité ou d'anomalies lipidiques ou glucidiques.

Une activité physique régulière, intégrée à la vie quotidienne, chez les patients infectés par le VIH doit être conseillée dans le cadre :

– de la prévention du risque cardio-vasculaire, car elle améliore les paramètres glycémiqes et lipidiques, et est susceptible de réduire les signes de lipodystrophie. Chez un patient sédentaire, le début de l'exercice physique doit être progressif et une évaluation spécialisée est recommandée chez les patients ayant des risques cardio-vasculaires, comme dans la population générale.

– de la prévention des complications osseuses, car c'est un facteur favorisant la minéralisation osseuse.

Ces éléments doivent être pris en compte dans le dialogue médecin-patient et dans la définition d'un programme individualisé réaliste d'éducation thérapeutique qui pourra être adapté 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 clinique est mis en place, associé à des bilans biologiques réguliers (tableau 2).

**Tableau 2. Bilan biologique de surveillance chez les patients sans traitement antirétroviral**

Ces examens biologiques seront réalisés tous les 4 à 6 mois si les CD4 sont  $> 500/\text{mm}^3$ , avec un intervalle raccourci à 3 mois lorsque les CD4 baissent à moins de  $550/\text{mm}^3$ .

Examens recommandés :

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

Suivi pour les hépatites virales B et C et la syphilis : contrôle des sérologies 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.

- En cas de comorbidités, 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 ou du proctologue (dépistage et suivi des dysplasies liées à HPV).

- Une synthèse annuelle avec un médecin hospitalier spécialiste est indispensable, pour faire le point de façon détaillée sur l'infection par le VIH et globale sur les possibles facteurs de risque et comorbidités.

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 « Organisation des soins »). 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 son organisation pratique (unité de temps et de lieu, disponibilité des intervenants).

Au cours de cette synthèse, différents sujets pourront ainsi être abordés :

- analyse critique du traitement en cours, de ses résultats (efficacité, effets indésirables); modification éventuelle en tenant compte des nouvelles associations et des nouveaux outils disponibles (actes en B hors nomenclatures);
- bilan des hépatites virales et des IST;
- bilan gynécologique et/ou proctologique;
- sevrage tabagique et risque néoplasique broncho-pulmonaire;
- bilan métabolique et du risque cardio-vasculaire;
- 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;
- bilan éducatif.

**La prévention, le dépistage systématique et la prise en charge précoce des complications et comorbidités concernent tout particulièrement les patients ayant plus de 50 ans et/ou des antécédents d'immunodépression sévère (nadir CD4  $< 200/\text{mm}^3$ ).**

### **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 informatisé 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 VIH et de lymphocytes CD4 ;
- les différentes options thérapeutiques et leurs modalités pratiques ;
- la nature, la fréquence et la gravité potentielle des effets indésirables afin d'en faciliter la prise en charge précoce et d'améliorer l'observance.

Un bilan, clinique (incluant poids, tension artérielle et tour de taille et de hanches) et biologique (tableau 3), est essentiel pour disposer d'éléments de référence avant l'introduction des antirétroviraux.

**Tableau 3. Bilan biologique avant de commencer un premier traitement antirétroviral**

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 (si non réalisée antérieurement et traitement avec de l'abacavir envisagé)
Hémogramme avec plaquettes, TP, TCA
Transaminases, $\gamma$ GT, phosphatases alcalines, bilirubine, lipase, CPK, LDH
Glycémie à jeun
Créatininémie, clairance de la créatinine
Phosphorémie si ténofovir envisagé
Dosage 25 (OH) VitD (si non réalisé dans bilan antérieur)
Bilan lipidique à jeun : cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides
Recherche protéinurie et glycosurie (bandelette urinaire, si protéinurie à 1 croix ou plus : dosage avec détermination du rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon urinaire)

### Suivi thérapeutique initial

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

Les consultations en début de traitement doivent être rapprochées. Il est recommandé de revoir le patient, au minimum 2 ou 4 semaines après l'initiation, puis 3 mois après. La fréquence des consultations et des contrôles biologiques est fonction de l'état clinique du patient. Les visites peuvent être plus fréquentes si le patient est traité tardivement (CD4 < 200/mm<sup>3</sup>), s'il existe une infection opportuniste récente ou un risque de syndrome de reconstitution immunitaire, en cas d'acceptation médiocre du traitement (effets indésirables, problème d'observance) et en raison de risques spécifiques de certaines molécules ou de comorbidités. 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 traitement ;
- de vérifier cliniquement et biologiquement la tolérance initiale. Les principaux effets indésirables précoces sont l'hypersensibilité pour l'abacavir, la toxicité rénale liée au ténofovir, les troubles neuropsychiques pour l'efavirenz, une éruption cutanée ou une cytolyse hépatique précoce sous névirapine ou efavirenz, des troubles digestifs sous inhibiteurs de protéase ;
- de réaliser une première évaluation de l'efficacité antirétrovirale.

**Tableau 4. 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 VIH, 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 < 500/mm<sup>3</sup> et tous les 4 à 6 mois si les CD4 sont > 500/mm<sup>3</sup>.

Les examens visant à apprécier la tolérance du traitement dépendent des antirétroviraux utilisés.

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

- 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;
- contrôle annuel systématique des sérologies pour la toxoplasmose et le CMV si préalablement négatives et CD4 < 200/mm<sup>3</sup>.

Pour les patients fortement immunodéprimés (lymphocytes CD4 < 100/mm<sup>3</sup>) :

- recherche d'une réplication virale à CMV (PCR CMV ou à défaut antigénémie pp65) tous les 3 mois, avec réalisation d'un fond d'œil en cas de positivité;
- recherche d'une bactériémie à *Mycobacterium avium* (par hémoculture) guidée par la surveillance clinique (fièvre inexplicable).

Au cours de cette période, il convient de s'assurer que l'objectif d'indétectabilité (résultats inférieurs au seuil de la technique, soit 20 ou 40 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<sub>10</sub> 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 20 ou 40 copies/mL.

Les résultats sont exprimés en nombre de copies d'ARN-VIH par millilitre de plasma et en log de ce nombre. Certaines troupes 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 seules des différences de plus ou moins 0,5 log<sub>10</sub> entre deux résultats peuvent être considérées comme significatives. 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 inférieur au seuil chez un sujet non traité;
  - un taux d'ARN-VIH bas et l'absence de restauration immunitaire sous traitement,
- il est important d'en 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 de groupe O. La quantification des VIH-2 est effectuée uniquement dans quelques laboratoires spécialisés.

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 tardives, la gestion préventive, diagnostique et thérapeutique, des complications infectieuses et tumorales est menée parallèlement au suivi du traitement antirétroviral et comporte ses propres impératifs.

Par ailleurs, certaines manifestations suggèrent l'éventualité d'un vieillissement prématuré chez les personnes infectées par le VIH. 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.

### **Conditions et rythme du suivi**

Les impératifs de la prise en charge font que la majorité des patients est suivie 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 l'infection par le 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 a proposé des recommandations relatives à la prise en charge des patients en médecine de ville.

Après l'obtention d'une charge virale indétectable, des visites trimestrielles pendant la première année, puis tous les 3 à 6 mois, sont habituellement programmées. Des visites 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 très symptomatiques initialement, 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'indélectabilité.

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 », 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 < 50 copies/mL). Les échecs virologiques sont détaillés dans le chapitre « Traitement ».

La réponse immunologique sous un traitement antirétroviral efficace est jugée sur le gain des lymphocytes CD4, de l'ordre de 150 à 200/mm<sup>3</sup> la première année, puis plus progressive. La remontée est habituellement plus lente et incomplète chez les patients âgés et/ou les patients dont l'immunodépression a été profonde et prolongée.

### *Effets indésirables*

Ils doivent être recherchés, en laissant le patient exprimer ses doléances et ses difficultés, mais aussi en recherchant systématiquement des effets attendus selon le traitement prescrit.

Le suivi clinique comprend :

- le suivi du poids et de la tension artérielle ;
- la recherche de signes de lipomatrophie, 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, ballonnements, douleurs abdominales, 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. Des douleurs des membres doivent faire évoquer une toxicité musculaire ou une neuropathie périphérique ;
- l'examen des sites d'injections sous-cutanées (interféron, enfuvirtide).

Le suivi biologique de tolérance, souvent tri- ou quadrimestriel, au minimum semestriel, doit comporter dans tous les cas la recherche d'une hépatotoxicité (au minimum transaminases,  $\gamma$ GT) et un contrôle de la fonction rénale (clairance calculée de la créatinine). Les autres examens régulièrement demandés dépendent des antirétroviraux administrés et des comorbidités. Pour les patients ayant un traitement par ténofovir, outre les déterminations de la clairance de la créatinine et du phosphore sérique, l'évaluation régulière de la protéinurie et de la glycosurie contribue à détecter une toxicité tubulaire rénale.

Au niveau métabolique, les dosages à jeun du cholestérol total, HDL-cholestérol et LDL-cholestérol, des triglycérides et de la glycémie seront réalisés avant le début du traitement, puis contrôlés, en fonction des anomalies décelées et des mesures correctives proposées.

Du fait de la fréquence des hypovitaminoses D, un dosage de la 25 (OH) vitD doit être réalisé et interprété en fonction de la saison. La répétition du dosage dépendra de l'éventuelle carence constatée, des mesures de supplémentation prises et des recommandations générales.

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

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 une assiduité et une 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.

Ces notions s'intègrent aujourd'hui dans le cadre plus large de l'éducation à la santé.

#### *Le niveau d'observance requis est élevé*

Il a été démontré qu'une observance inférieure à 95 % augmentait fortement le risque d'échappement virologique, et que le risque d'échec croissait à mesure que l'observance diminuait [1]. Les risques liés aux défauts d'observance sont l'échappement thérapeutique et le développement de virus résistants aux traitements.

L'observance habituellement constatée dans les maladies au long cours est d'environ 50 % [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 [3]. L'écart entre l'observance idéale et celle que parvient 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 à ses effets indésirables, essentiellement ceux perçus par le patient, 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, 6].

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 [7, 10]. Par ailleurs, le diagnostic et le traitement de la dépression entraînent une amélioration de l'observance, de même que la prescription d'un traitement de substitution chez les usagers de drogues dépendants [7, 11].

#### *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'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. Obtenir une bonne observance dès le premier traitement par ARV est essentiel [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...);
- 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. Il est notamment important de faire comprendre les risques liés à une mauvaise observance, tels que l'échec des traitements et le développement de virus résistants; alors que le succès thérapeutique doit être quasi systématique en cas de bonne observance.
- 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.

- 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.

### *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 soins, 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.

## **Particularités liées à l'orientation sexuelle et au genre**

### ***Suivi des homosexuels et bisexuels***

Le dépistage et le traitement des IST doivent être l'occasion d'un renforcement des messages de prévention.

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. En première intention, une surveillance par cytologie 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**

### ***Suivi gynécologique***

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 «Tumeurs»

Il est recommandé de réaliser :

- un frottis cervical à la découverte de la séropositivité;
- un frottis annuel en l'absence de lésion cervicale antérieure et si l'état immunitaire est satisfaisant (> 200/mm<sup>3</sup>);
- un frottis semestriel 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. En effet, une revue récente de la littérature a montré que l'un comme l'autre ne modifiaient pas l'évolution de la maladie VIH et n'entraînaient pas d'augmentation de l'excrétion virale dans le tractus génital et donc d'infection des partenaires [1].

#### *Préservatifs*

Le préservatif masculin est un outil efficace 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 limite encore son utilisation. Le préservatif féminin justifie une promotion renouvelée aussi bien au cours des rapports vaginaux que des rapports anaux.

#### *« 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 : prévention de la grossesse de 95 % lorsqu'elle est prise dans les 24 heures et de 58 % entre 48 et 72 heures. La méthode de première intention est le lévonorgestrel à 1,5 mg (Norlevo®, 1 comprimé 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.

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

D'une part, l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie, fréquentes chez les femmes infectées traitées, sont des contre-indications à leur prescription (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, aussi bien avec l'éthinylœstradiol qu'avec les divers progestatifs. L'effet est complexe, avec le plus souvent une diminution 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 fosamprenavir. 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 œstrogènes 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 dosée à 50 µg d'éthinylœstradiol, la diminution de concentration ne devant pas compromettre l'activité contraceptive. La plupart des œstrogènes « minidosés » (30 µg d'éthinylœstradiol) sont remboursés par l'assurance-maladie, les pilules à 20 µg d'éthinylœstradiol ou moins, dites « de 3<sup>e</sup> génération », n'étant pas remboursées (Minesse®, Mercilon®, Melodia®, Méliane®, Jasminelle®, Harmonet®, Cycléane 20®, Carlin 20®).

### *Anneaux et patchs*

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

### *Progestatifs*

Les progestatifs oraux peuvent être administrés s'il existe une contre-indication métabolique ou vasculaire aux œstrogènes. Il a cependant été montré dans une étude récente qu'ils entraînaient une diminution du taux du cholestérol HDL et une augmentation de l'index de résistance à l'insuline [2]. Les progestatifs contraceptifs oraux sont le désogestrel (Cérazette®), le lévonorgestrel (Microval®) ou la noréthistérone (Milligynon®). 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.

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 pourraient compromettre leur efficacité contraceptive.

### *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. Les stérilets sont une option intéressante pour éviter les complications métaboliques et les interactions médicamenteuses rencontrées avec les contraceptifs oraux.

### *Spermicides*

Ils sont déconseillés en cas d'infection par le VIH.

### *Stérilisation tubaire*

La stérilisation tubaire est autorisée en France comme moyen de contraception. Les indications sont les mêmes que pour toute femme non infectée par le VIH.

## ***Ménopause et VIH***

Plusieurs études et revues de la littérature ont été récemment consacrées à la ménopause chez les femmes infectées par le VIH [3, 4, 5]. Certaines études suggéraient que la survenue de la ménopause était plus précoce chez elles que dans la population générale ; elles n'ont pas été confirmées. Des données provenant de la cohorte américaine WIHS montrent qu'en préménopause comme après la ménopause l'index de densité minérale osseuse des femmes infectées est plus faible que dans la population générale, ce qui justifie la réalisation d'une ostéodensitométrie [6, 7]. En cas de toxicomanie active ou substituée, les dosages hormonaux (FSH et E2) 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

gênants, en l'absence de contre-indication métabolique ou cardio-vasculaire, comme dans la population générale. La qualité de la réponse aux antiviraux chez des femmes naïves d'antirétroviraux ne semble pas être modifiée en fonction du statut ménopausique [8].

### Personnes transgenres

Le terme «transgenre» désigne toute personne dont l'identité de genre, l'expression ou le comportement sont 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 transsexuels, transidentitaires, travestis [1].

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 [1, 2]. Cinq études indiquent un moindre risque de transmission VIH chez les transgenres F→M [3]. Le manque de données épidémiologiques officielles sur cette population concernant les IST et le VIH en France devrait être pallié par l'ajout de l'item «T» à tout recueil épidémiologique, en plus de la précision M→F ou F→M, afin de cibler l'action préventive de pathologies en rapport avec le sexe biologique [4, 5].

Le traitement hormonal «croisé» des personnes opérées pour réassignation sexuelle est complexe et comporte des risques potentiels [6, 7]. Ainsi les études de Gooren et al. montrent que l'éthinylestradiol ne doit plus être employé dans cette indication du fait du risque accru d'accidents thrombo-emboliques [8, 10]. Les antiandrogènes stéroïdiens (acétate de cyprotérone surtout et accessoirement spironolactone), associés aux œstrogènes 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 antiandrogènes 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 postopératoire [11].

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, consiste dans le maintien d'une thérapie antirétrovirale efficace, la prévention à court terme des accidents thrombo-emboliques et, à long terme, des risques cardio-vasculaires [12]. Chez les transgenres M→F, des insuffisances surrénaliennes, des prolactinomes, des méningiomes, ainsi que des cancers du sein liés à la prise d'hormones féminisantes sont décrits [7, 13, 14]. Ces cancers sont difficiles à dépister par une mammographie, en raison de la présence de silicone, et l'intérêt de l'IRM mammaire reste à déterminer.

Chez les personnes transgenres infectées par le VIH, il existe un risque d'interactions entre les traitements hormonaux généralement surdosés et les médicaments liés au VIH, notamment par cumul des effets métaboliques délétères (insulino-résistance, diabète sucré et hyperlipidémies mixtes). L'existence d'anomalies du bilan glucido-lipidique et/ou hépatique doit faire réaliser des dosages hormonaux et des ARVs. L'objectif est alors d'obtenir une concentration d'œstradiol plasmatique entre 60 et 80 pg/mL [11]. La voie transcutanée, prescrite par un endocrinologue habilité, est à privilégier parce qu'elle permet l'obtention de concentrations plus stables.

Il y a peu de données concernant les interactions entre les différents antirétroviraux et les hormones féminisantes, qui justifieraient des études cliniques spécifiques.

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. Outre le risque non mesuré de transmission parentérale

du VIH, du VHC ou du VHB, ils peuvent engendrer localement, ou à distance du point d'injection, des réactions inflammatoires granulomateuses à type de réaction à corps étranger, les «siliconomes» [4, 5]. Ces derniers entraînent parfois des nécroses ou des 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 [15, 16]. Des phénomènes emboliques pulmonaires à court et moyen termes, similaires à l'embolie graisseuse, ainsi que des chocs septiques peuvent avoir une évolution létale [17, 18]. L'automédication par des corticoïdes souvent surdosés et sans surveillance médicale est fréquente lors des poussées inflammatoires de ces «siliconomes» : leur usage répété peut entraîner des effets indésirables tels que l'insuffisance surrénale, l'ostéopénie ou l'ostéoporose. L'efficacité d'un traitement par cycline en cures de un à quatre mois a été rapportée [19, 20].

Ainsi les personnes transgenres infectées par le VIH doivent être prises 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 et un suivi proctologique pour le dépistage des cancers du canal anal sont également indispensables. Les F→M doivent aussi bénéficier d'un suivi gynécologique annuel. Un soutien psychologique et une évaluation psychiatrique sont à proposer en cas de besoin ou de demande [4, 5].

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 adaptés afin de favoriser un meilleur accompagnement global, permettre une meilleure observance et mieux cerner les comportements à risque face aux IST/VIH [4]. Des cohortes «Trans-VIH/IST» et la sensibilisation du personnel médical et paramédical aux spécificités de cette population sont donc à mettre en place [1, 2, 4, 5].

## Sexualité et prévention

### Constats

Les troubles de la sexualité sont fréquemment rapportés par les personnes infectées par le VIH, tant chez les hommes que chez les femmes, et quelle que soit l'orientation sexuelle [1, 2].

Les données épidémiologiques récentes indiquent une prévalence et une incidence du VIH qui reste élevée dans certains groupes de population, en particulier parmi les homosexuels masculins [3], notamment parmi ceux qui fréquentent les lieux commerciaux [4]. Cette tendance s'explique en partie par l'augmentation des rapports sexuels non protégés constatée parmi les homosexuels masculins infectés par le VIH [5]. L'absence d'usage systématique du préservatif est également retrouvée au sein des couples sérodifférents : 16 % chez les couples homosexuels [6] et 29 % chez les couples hétérosexuels [7]. Le traitement postexposition, qui pourrait être utile pour un(e) éventuel(e) partenaire sérodifférent(e), restait méconnu par un tiers des patients dans une enquête récente en France [8]. Les facteurs associés à la non-utilisation systématique du préservatif par les personnes infectées vis-à-vis de leurs partenaires sont le plus souvent des expériences antérieures de discrimination par l'entourage, une perception élevée d'effets indésirables liés au traitement antirétroviral, une qualité de vie altérée et la difficulté à aborder la question du VIH dans le couple [6, 7, 9, 10]. Ces facteurs s'ajoutent à ceux qui concernent les personnes non infectées par le VIH [11], 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...) [12].

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 ou le choix de ne pas se protéger avec un partenaire

de même statut sérologique (séroadaptation) [13, 14]. Voir chapitres «Épidémiologie» et «Dépistage/Prévention».

Récemment, le rapport Lert-Pialoux a émis des recommandations pour améliorer la prévention du VIH : il indique que les personnes vivant avec le VIH ont des besoins de prévention spécifiques recouvrant la prévention de la transmission du VIH, le dépistage et le traitement des IST, la prise en charge des troubles sexuels, la contraception, les projets parentaux et la grossesse. Ces actions doivent être intégrées à la prise en charge du VIH dans les services spécialisés, notamment dans la décision de traitement, le suivi médical et l'éducation thérapeutique. Ce programme a pour corollaire une forte implication associative et communautaire.

### **Prise en charge**

Les missions concernant la prévention et la qualité de vie sexuelle font partie des consultations médicales, dans le cadre des soins ou du suivi d'une prise de risque sexuelle. Les soignants doivent être formés à la santé sexuelle afin de pouvoir aborder en consultation la question de la sexualité et du dépistage du VIH et des IST.

Les interventions doivent s'inscrire d'emblée dans une dynamique pluridisciplinaire. Elles peuvent faire l'objet de consultations spécifiques de sexualité et de prévention, ou d'animations collectives (groupes de parole, ateliers, séances d'information en groupe...). Ces actions spécifiques, coordonnées par les COREVIH, peuvent se réaliser dans ou hors des établissements de soins, notamment en collaboration avec des associations ayant développé ce type d'activité.

Des modules de formation, en application des textes gérant l'éducation thérapeutique dans la loi HPST, devraient permettre d'intégrer la santé sexuelle et la prévention dans l'éducation thérapeutique.

Le soutien des associations de personnes atteintes et leur implication dans la définition et la mise en œuvre des programmes de «prévention positive» doivent être encouragés par les agences régionales de santé. Les programmes d'information aux patients doivent intégrer de nouveaux contenus afin de soutenir l'autonomie des personnes séropositives. L'efficacité démontrée des interventions comportementales, courtes et ciblées, justifie également de les implanter et de les développer au sein des associations pour soutenir les personnes dans l'appropriation et l'utilisation de l'information, les aider à surmonter les difficultés de la vie affective et sexuelle et de la parentalité et favoriser leur participation sociale.

### ***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 de débiter 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 à 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 sont évoqués 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 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. 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 ?

La consultation du couple, ou du partenaire, doit être envisagée comme faisant partie de la prise en charge, sans méconnaître les possibles rapports de force au sein des couples et en respectant de façon absolue le secret médical.

- L'entretien portant sur la sexualité et la 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 et VHA si besoin ;
  - les difficultés éventuelles dans l'usage des préservatifs et des autres moyens de prévention ;
  - l'information sur l'efficacité préventive du traitement, ses conditions et ses limites qui constituent une donnée nouvelle majeure pour les personnes atteintes jusque-là confrontées à des messages confus ;
  - le soutien à l'information du partenaire et au dévoilement de la séropositivité. Le dévoilement de la séropositivité est un moment compliqué, qu'il s'agisse des suites immédiates du diagnostic, de l'information d'un partenaire de rencontre ou dans une relation qui se transforme, ou encore lorsque cette annonce se fait bien après le diagnostic dans une relation de longue durée ;
  - les recours possibles au traitement postexposition ;
  - les facteurs favorisant les prises de risque telles 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.

La préférence d'une partie des personnes infectées par le VIH pour les relations sexuelles avec des partenaires également infectés ou pour la formation d'un couple avec une personne infectée ne doit pas être stigmatisée. Le risque probablement faible de surinfection doit être communiqué. Les personnes en couple séroconcordants et viroconcordants doivent être encouragées à utiliser le préservatif dans les rapports en dehors du couple et à se protéger dans le couple en cas d'échappement virologique d'un des partenaires.

Dans les relations stables, entre personnes sérodifférentes ou séroconcordantes, le contrôle de la charge virale doit être considéré comme une méthode supplémentaire et efficace de réduction des risques lorsque le préservatif n'est pas utilisé.

### ***Information, dépistage et suivi des IST***

Prendre en compte la sexualité et la prévention des personnes infectées par 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.

### ***Traitement médicamenteux des troubles de l'érection***

Les dysfonctions érectiles sont fréquentes au cours de l'infection par le VIH et augmentent avec l'âge [15]. Une évaluation globale de la fonction sexuelle, la recherche d'un hypogonadisme, une évaluation cardio-vasculaire 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, vardénafil...) 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 nécessaires précautions générales ou spécifiques à l'infection par le VIH, des médicaments à emporter, des vaccinations à pratiquer.

La faisabilité du voyage comporte notamment l'absence de restrictions potentielles d'entrée dans les pays visités (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, histoplasmosse) [1]. Le paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* est susceptible d'être plus sévère en cas d'immunodépression ( $CD4 < 350/mm^3$ ). Le risque de transmission du VIH et d'autres 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, relevant 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, doivent être prises en compte. Ainsi, l'efavirenz, les associations lopinavir/ritonavir, et atazanavir/ritonavir diminuent les concentrations plasmatiques d'atovaquone et de proguanil, avec un risque d'échec de la prophylaxie antipaludique par la Malarone® [6].

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, varicelle, grippe 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 la réplication virale n'est pas contrôlée par le traitement et/ou que le taux de CD4 est  $< 500/\text{mm}^3$  et *a fortiori*  $< 200/\text{mm}^3$ . La protection obtenue, de plus courte durée, peut nécessiter des rappels plus fréquents que chez l'adulte immunocompétent. Pour les patients ayant une indication au traitement antirétroviral, il est préférable de vacciner lorsque la charge virale VIH est indétectable et si possible quand le taux de CD4 est  $> 200/\text{mm}^3$ .

La stimulation des lymphocytes T par la vaccination peut induire une augmentation transitoire de la charge virale, qui semble sans conséquence clinique péjorative. Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués en cas de déficit immunitaire sévère ( $\text{CD4} < 200/\text{mm}^3$ ).

De nouveaux vaccins et/ou des stratégies de vaccination « renforcées » présentant une meilleure immunogénicité sont en cours d'évaluation. Les résultats des premiers essais, notamment vis-à-vis du pneumocoque et des hépatites virales, sont encourageants.

### ***Vaccins inertes***

#### *Vaccins antitétanique et antidiphtérique*

Ces vaccins sont bien tolérés mais les réponses aux anatoxines tétanique et diphtérique sont inférieures à celles de la population générale [1, 2, 3]. Une injection de rappel est conseillée tous les dix ans.

#### *Vaccin contre l'hépatite B*

La vaccination contre l'hépatite B est recommandée chez tous les sujets sans marqueur sérologique du VHB (Ag HBs, Ac anti-HBs et anti-HBc négatifs). La réponse au schéma vaccinal standard (3 doses IM) étant inférieure à celle de la population non infectée par le VIH, un schéma vaccinal renforcé (4 doubles doses IM administrées à J0, M1, M2 et M6) peut être proposé en particulier chez les patients ayant des facteurs de mauvaise réponse (sexe masculin, âge  $> 40$  ans, fumeurs, charge virale VIH détectable) [4]. 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  $< 10 \text{ mUI/mL}$ .

Chez les sujets présentant des anticorps anti-HBc isolés, une dose de vaccin peut être proposée pour rechercher une réponse anamnésique [5]. En cas de non-réponse, et en l'absence d'ADN-VHB, la vaccination contre l'hépatite B doit être proposée à ces patients.

Un essai évaluant un schéma renforcé chez des patients non répondeurs à une primo-vaccination est en cours d'évaluation (essai ANRS HB04).

#### *Vaccin contre l'hépatite A*

La vaccination contre l'hépatite A est recommandée chez les patients non immunisés vis-à-vis du VHA (IgG anti-VHA négatifs), 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 un taux de  $\text{CD4} < 500/\text{mm}^3$ , ce qui nécessite l'administration d'au moins deux doses de vaccin et le contrôle de la séroconversion après vaccination [6].

*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 « Infections »). Les principaux facteurs de risque sont la toxicomanie intraveineuse, l'intoxication tabagique ou alcoolique, le stade Sida ou un taux de lymphocytes CD4 < 500/mm<sup>3</sup> [7, 8]. Avec les traitements antirétroviraux, l'incidence des infections à pneumocoque a diminué d'environ 40 %, 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 13 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 13®).

L'efficacité du vaccin polysaccharidique chez le patient infecté par le VIH a été montrée chez des adultes infectés par le VIH [9]. 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 < 200/mm<sup>3</sup>. L'efficacité du vaccin conjugué a également été démontrée chez l'adulte infecté par le VIH dans un essai contre placebo au Malawi [10]. 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 > 200/mm<sup>3</sup> ; il peut être administré chez les patients avec un taux de CD4 < 200/mm<sup>3</sup>, ce d'autant qu'il existe des facteurs de risque identifiés, même si le nombre de répondeurs et le taux d'anticorps postvaccinaux 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 des manifestations cliniques plus prolongées et, chez certains patients, augmenter le risque de complications et de mortalité [11, 12]. 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 [13, 14]. 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 [14].

L'immunogénicité de la primovaccination antigrippale est plus faible que dans la population générale, en particulier chez les patients ayant des CD4 < 200/mm<sup>3</sup> ou une charge virale élevée [15]. Les données concernant l'efficacité clinique du vaccin sont peu nombreuses mais en faveur d'une efficacité du vaccin [16, 17]. L'infection grippale, comme la vaccination antigrippale, peut être responsable d'une élévation transitoire et modérée de la charge virale VIH, sans modification significative du nombre de lymphocytes CD4 [18].

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

La vaccination contre le virus pandémique A/H1N1v a été recommandée de façon prioritaire chez tous les patients infectés par le VIH. Le vaccin administré avec l'adjuvant s'est avéré plus immunogène que le vaccin sans adjuvant dans cette population quels que soient le taux de CD4 et le niveau de charge virale VIH [19]. Les deux vaccins étaient bien tolérés sans impact à court terme ni sur la charge virale VIH ni sur les CD4.

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.

### *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 % des cancers du col utérin (les HPV16 et 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 à 15 % et traités par antirétroviraux [20]. Les résultats montrent des taux de séroconversion de 98 % à 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 bécécite 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 rougeole*

Depuis 2008, on constate la survenue d'épidémies de rougeole en France nécessitant d'augmenter la couverture vaccinale.

Le vaccin contre la rougeole est un vaccin vivant atténué. Son immunogénicité est diminuée chez les patients infectés par le VIH [21]. Les adultes infectés par le VIH doivent d'abord bénéficier d'une sérologie de la rougeole. En cas de sérologie négative, deux injections de vaccin rougeole-oreillons-rubéole sont recommandées chez les patients ayant des CD4 > 200/mm<sup>3</sup>.

#### *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. Son immunogénicité est diminuée chez les patients infectés par le VIH et un contrôle de la sérologie postvaccinale est recommandé [22].

Le risque d'encéphalite postvaccinale, même faible, contre-indique la vaccination chez les sujets ayant un taux de CD4 < 200/mm<sup>3</sup> ou < 15 % [23]. 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 refoulement.

#### *Vaccin antivaricelle*

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 > 200/mm<sup>3</sup> et un pourcentage de CD4 supérieur à 15 % [24]. Malgré l'absence de données, les experts américains la recommandent chez les adolescents et les adultes ayant

des CD4 >200 mm<sup>3</sup>, avec la possibilité d'utiliser l'acyclovir en cas de varicelle postvaccinale [24].

La vaccination contre la varicelle est contre-indiquée chez les sujets ayant un taux de CD4 < 200/mm<sup>3</sup> ou < 15 %.

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 médicaux et thérapeutiques, psychologiques, préventifs et sociaux.
- Avec le vieillissement, la prévalence des troubles cardio-vasculaires, neuro-cognitifs, métaboliques et osseux ainsi que des cancers augmente.
- Le suivi médical d'un patient bénéficiant d'un traitement antirétroviral efficace peut être complexe et nécessiter l'implication d'une équipe hospitalière spécialisée et une coordination étroite avec le médecin de ville.
- 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 données épidémiologiques et comportementales récentes témoignent d'un besoin de prise en compte de la qualité de vie affective et sexuelle.

## 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 comorbidités ;
- d'être particulièrement attentif au dépistage et à la prise en charge des troubles cardio-vasculaires, neuro-cognitifs, métaboliques et osseux chez les patients ayant plus de 50 ans et/ou des antécédents d'immunodépression sévère (nadir CD4 < 200/mm<sup>3</sup>) ;
- d'organiser des consultations spécifiquement dédiées à l'éducation thérapeutique au sein des établissements ou réseaux de santé ;
- de proposer un sevrage tabagique en tenant compte de la motivation et des comorbidités associées, en s'aidant des consultations spécialisées de tabacologie ;
- de réaliser un dépistage annuel de la syphilis et de l'infection par le VHC et le VHB en l'absence de vaccination chez les homosexuels masculins ne se protégeant pas systématiquement ;
- de réaliser un suivi annuel gynécologique chez la femme ;
- de réaliser un examen proctologique annuel chez les hommes ayant des rapports sexuels anaux, et chez tout patient ayant un antécédent de condylomes ano-génitaux ;
- de s'assurer de la diffusion chez les patients de l'information sur le traitement postexposition à un risque viral ;
- de proposer systématiquement un dépistage aux partenaires sexuels des personnes infectées par le VIH ;

- 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 charge virale ;
- d'envisager systématiquement les rappels de vaccinations du calendrier vaccinal, certaines vaccinations spécifiques (pneumocoque, grippe, hépatite B) et les vaccinations destinées aux voyageurs, le cas échéant ;
- pour les patients nécessitant l'institution d'un traitement antirétroviral, d'attendre pour vacciner l'obtention d'une charge virale indétectable et si possible une remontée des CD4 à plus de 200/mm<sup>3</sup> ;
- d'envisager les vaccins vivants atténués uniquement chez les patients ayant des CD4 supérieurs à 200/mm<sup>3</sup>.

## BIBLIOGRAPHIE

### Références générales sur la prise en charge

1. ABERG JA, KAPLAN JE, LIBMAN H et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus : 2009 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis, 2009, 49 : 651-681.
2. European AIDS Clinical Society. Recommendations pour la prise en charge clinique et le traitement des adultes infectés par le VIH en Europe, version 5 novembre 2009.

### Sevrage tabagique

1. BENARD A, BONNET F, TESSIER JF et al. Tobacco addiction and HIV infection : toward the implementation of cessation programs. ANRS CO3 Aquitaine Cohort. AIDS Patient Care STDS 2007, 21 (7) : 458-468.
2. DUVAL X, BARON G, GARELIK D et al. Living with HIV, antiretroviral treatment experience and tobacco smoking : results from a multisite cross-sectional study. Antivir Ther, 2008, 13 (3) : 389-397.
3. PERETTI-WATEL P, VILLES V, DUVAL X et al. How do HIV-infected smokers react to cigarette price increases? Evidence from the APROCO-COPILOTE-ANRS CO8 Cohort. Curr HIV Res, 2009, 7 (4) : 462-467.
4. PERETTI-WATEL P, GARELIK D, BARON G et al. Smoking motivations and quitting motivations among HIV-infected smokers. Antivir Ther, 2009, 14 (6) : 781-787.
5. FIORE M, JAÉN C, BAKER T et al. Treating tobacco use and dependence : 2008 update US Public Health Service Clinical Practice Guideline executive summary. Respir Care, 2008, 53 (9) : 1217-1222.
6. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. L'arrêt de la consommation du tabac. Conférence de consensus. Paris 8-9 octobre. Paris : Éditions médicales et scientifiques. 1998.
7. AFSSAPS. Les stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses de l'aide à l'arrêt du tabac-Recommandations AFSSAPS. 2003.
8. Haute Autorité de santé. Stratégies thérapeutiques d'aide au sevrage tabagique : efficacité, efficience et prise en charge financière. 2007.
9. MARTINET Y, BOHADANA A, WIRTH N et al. Le traitement de la dépendance au tabac, guide pratique. Paris, Masson, 2007.
10. STEAD LF, PERERA R, BULLEN C et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev, 2008, (1) : CD000146.
11. CAHILL K, STEAD LF, LANCASTER T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev, 2008 (3) : CD006103.
12. HAS. Synthèse d'avis de la commission de transparence. Champix (varénicline) : Intérêt clinique en seconde intention dans le sevrage tabagique après échec des traitements nicotiques de substitution. Médecine générale – Mise au point.

### Observance/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, World Health Organization, Genève, 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 Acquir Immune Defic Syndr, 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, PROTOPOPESCU 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 Acquir Immune Defic Syndr*, 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. GOJJARD C, BERNARD N, SOHIER N et al. Impact of a patient education program on adherence to HIV medication : a randomized clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 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 Acquir Immune Defic Syndr* 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. 5-20. ANRS éd. 2001. Paris.

### Suivi de la femme séropositive

1. CURTIS KM, NANDA K, KAPP N. Safety of hormonal and intrauterine methods of contraception for women with HIV/AIDS : a systematic review. *AIDS*, 2009, 23 Suppl 1 : S55-67.
2. WOMACK JA, SCHERZER R, COLE SR et al. Hormonal contraception and metabolic outcomes in women with or at risk for HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009 52 (5) : 581-587.
3. CEJIN HE. Gynecologic issues in the HIV-infected woman. *Infect Dis Clin North Am*, 2008 ; 22 (4) : 709-739, vii.
4. HARTEL D, LO Y, BAUER C et al. Attitudes toward menopause in HIV-infected and at-risk women. *Clin Interv Aging*, 2008, 3 (3) : 561-566.
5. FAN MD, MASLOW BS, SANTORO N et al. HIV and the menopause. *Menopause Int*, 2008, 14 (4) : 163-168.
6. YIN MT, LU D, CREMERS S et al. Short-term bone loss in HIV-infected premenopausal women. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010, 53 (2) : 202-208.
7. YIN MT, McMAHON DJ, FERRIS DC et al. Low bone mass and high bone turnover in postmenopausal human immunodeficiency virus-infected women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95 (2) : 620-629.
8. PATTERSON KB, COHN SE, UYANIK J et al. Treatment responses in antiretroviral treatment-naïve premenopausal and postmenopausal HIV-1-infected women : an analysis from AIDS Clinical Trials Group Studies. *Clin Infect Dis*, 2009, 49 (3) : 473-476.

### Transgenre

1. 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) : 1-17.
2. OPERARIO D, SOMA T, UNDERHILL K. Sex work and HIV status among transgender women : systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008, 48 (1) : 97-103.
3. CLEMENTS-NOLLE K, MARX R, GUZMAN R et al. 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 (6) : 915-921.
4. DE SANTIS JP. HIV infection risk factors among male-to-female transgender persons : a review of the literature. *J Assoc Nurses AIDS Care*, 2009, 20 (5) : 362-372.
5. KELLER K. Transgender health and HIV. *Beta*, 2009 ; 21 (4) : 40-50.
6. LEVY A, CROWN A, REID R. Endocrine intervention for transsexuals. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003, 59 (4) : 409-418.
7. 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 (8) : 3467-3473.
8. ELBERS JM, GILTAY EJ, TEERLINK T et al. Effects of sex steroids on components of the insulin resistance syndrome in transsexual subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003, 58 (5) : 562-571.

9. POLDERMAN KH, GOOREN LJ, ASSCHEMAN H et al. Induction of insulin resistance by androgens and estrogens. *J Clin Endocrinol Meta*, 1994, 79 (1) : 265-271.
10. 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 (12) : 5723-5729.
11. HACHER N. Transsexuels. *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH*. Flammarion 2006 : 73-74.
12. GOOREN LJ, GILTAY EJ, BUNCK MC. Long-term treatment of transsexuals with cross-sex hormones : extensive personal experience. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93 (1) : 19-25.
13. GAZZERI R, GALARZA M, GAZZERI G. Growth of a meningioma in a transsexual patient after estrogen-progestin therapy. *N Engl J Med*, 2007, 357 (23) : 2411-2412.
14. KANHAI RC, HAGE JJ, VAN DIEST PJ 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 (1) : 74-80.
15. 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 (1) : 51-53.
16. 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 (3) : 734-741.
17. GURVITS GE. Silicone pneumonitis after a cosmetic augmentation procedure. *N Engl J Med*, 2006, 354 (2) : 211-212.
18. 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 (6) : 2276-2281.
19. ARIN MJ, BÂTE J, KRIEG T et al. Silicone granuloma of the face treated with minocycline. *J Am Acad Dermatol*, 2005, 52 (2 Suppl 1) : 53-56.
20. BEER K. Delayed onset nodules from liquid injectable silicone : report of a case, evaluation of associated histopathology and results of treatment with minocycline and celcoxib. *J Drugs Dermatol*, 2009, 8 (10) : 952-954.

### Sexualité et prévention

1. BOUHNİK AD, PREAU M, SCHILTZ MA et al. Sexual difficulties in people living with HIV in France – Results from a large representative sample of outpatients attending French hospitals (ANRS-EN12-VESPA). *AIDS Behav*, 2008, 12 : 670-676.
2. TROTTA MP, AMMASSARI A, MURRI R et al. Self-reported sexual dysfunction is frequent among HIV-infected persons and is associated with suboptimal adherence to antiretrovirals. *AIDS Patient Care STDS*, 2008, 22 : 291-299.
3. LE VU S, LE STRAT Y, CAZEIN F et al. Population-based HIV Incidence in France, 2003 to 2008. 17th Conference on Retrovirus & Opportunistic Infections, San Francisco, 16-19 Feb 2010. 2010. Abstract 36LB.
4. Institut national de veille sanitaire. Enquête PREVAGAY : premiers résultats [www.invs.sante.fr/recherche/index2.asp?txtQuery=prevagay](http://www.invs.sante.fr/recherche/index2.asp?txtQuery=prevagay). 2009.
5. Institut national de veille sanitaire. Lutte contre le VIH/Sida et les infections transmissibles en France, 10 ans de surveillance 1996-2005. [www.invs.sante.fr/publications/2007/10ans\\_vih\\_rapport\\_vih\\_sida\\_10ans-6-Approches%20populationnelles.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2007/10ans_vih_rapport_vih_sida_10ans-6-Approches%20populationnelles.pdf). 2007.
6. 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 : S43-48.
7. 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.
8. 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 : S71-76.
9. 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 Acquir Immune Defic Syndr*, 2006, 42 (5) : 597-603.
10. VINCENT E, BOUHNİK AD, CARRIERE 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.
11. 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.
12. SCHILTZ MA, BOUHNİK AD, PREAU M et al. La sexualité des personnes atteintes par le VIH : l'impact d'une infection sexuellement transmissible. *Sexologies*, 2006, 15 : 157-164.

13. 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 : S13-25.
14. OSMOND DH, POLLACK LM, PAUL JP et al. Changes in prevalence of HIV infection and sexual risk behavior in men who have sex with men in San Francisco : 1997-2002. *Am J Public Health*, 2007, 97 : 1677-1683.
15. JIN F, CRAWFORD J, PRESTAGE GP et al. Unprotected anal intercourse, risk reduction behaviours, and subsequent HIV infection in a cohort of homosexual men. *AIDS*, 2009, 23 : 243-252.
16. SPIRE B, DE ZOYSA I, HIMMICH H. HIV prevention : What have we learned from community experiences in concentrated epidemics? *J Int AIDS Soc*, 2008, 11 : 15.
17. CASTILLA J, DEL ROMERO J, HERNANDO V et al. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, 40 : 96-101.
18. 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.
19. DONNELL D, BAETEN JM, KIARIE J et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy : a prospective cohort analysis. *Lancet*, 2010, 375 (9731) : 2092-2098.
20. DULIOUST E, LERUEZ-VILLE M, GUIBERT J et al. No detection of HIV 1-RNA in semen of men on efficient HAART in the last four years of a 2002-2009 survey. *AIDS*, 2010, in press.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. MORENO-PÉREZ O, ESCOIN C, SERNA-CANDEL C et al. Risk factors for sexual and erectile dysfunction in HIV-infected men : the role of protease inhibitors. *AIDS*, 2010, 24 : 254-264.

### Voyages

1. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2010. BEH. 1<sup>er</sup> juin 2010/n° 21-22.
2. D'ACREMONT V, CAVASSINI ML, TARR PE et al. VIH et voyage. *Revue médicale suisse*, 2005, 1 : 1268-1274.
3. CASTELLI F, PATRONI A. The human immunodeficiency virus-infected traveller. *Clin Infect Dis*, 2000, 31 : 1403-1408.
4. 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.
5. MOUALA C, GUIGUET M, HOUZE S et al. Impact of HIV infection on severity of imported malaria is restricted to patients with CD4 cell counts < 350 cells/ul. *AIDS*, 2009, 23 : 1997-2004.
6. VAN LUIN M, VAN DER ENDE ME, RICHTER C et al. Lower atovaquone/proguanil concentrations in patients taking efavirenz, lopinavir/ritonavir or atazanavir/ritonavir. *AIDS*, 2010, 24 : 1223-1226.

### Vaccinations

1. 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.
2. 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.
3. ANDRADE RM, ANDRADE AF, LAZARO MA et al. Failure of highly active antiretroviral therapy in reconstituting immune response to Clostridium tetani vaccine in aged AIDS patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010, 54 (1) : 10-17.
4. LAUNAY O, VAN DER VLIET D, ROSENBERG A et al. A randomized controlled trial comparing the efficacy and safety of 4 intramuscular double doses or 4 intradermal low doses with 3 intramuscular standard doses of hepatitis b vaccine in HIV-infected adults : results of the ANRS HB03 VIHAC-B Trial. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, California, February 16-19, 2010.
5. CHAKVETADZE C, BANI-SADR F, LE PENDEVEN C et al. Serologic response to hepatitis B vaccination in HIV-infected patients with isolated positivity for antibodies to hepatitis B core antigen. *Clin Infect Dis*, 2010, 50 (8) : 1184-1186.
6. 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 Acquir Immune Defic Syndr*, 2008, 49 : 272-275.
7. 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.

8. 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.
9. 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 : e82-87.
10. FRENCH N, GORDON SB, MWALUKOMO T et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N Engl J Med*, 2010, 362 (9) : 812-822.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. NEUZIL KM, COFFEY CS, MITCHEL EF et al. Cardiopulmonary hospitalizations during influenza season in adults and adolescents with advanced HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003, 34 : 304-307.
15. KUNISAKI KM, JANOFF EN. Influenza in immunosuppressed populations : a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis*, 2009, 9 (8) : 493-504.
16. TAS KER 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.
17. ANEMA A, MILLS E, MONTANER J et al. Efficacy of influenza vaccination in HIV-positive patients : a systematic review and meta-analysis. *HIV Med*, 2008, 9 (1) : 57-61.
18. 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.
19. LAUNAY O, DESAINT C, DURIER C et al. Immunogenicity of one dose of influenza A H1N1v 2009 vaccine formulated with and without AS03<sub>A</sub>-adjuvant in HIV+ adults : Preliminary Report of the ANRS 151 Randomized HIFLUVAC Trial. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, California, February 16-19, 2009.
20. WEINBERG A, SONG, HANDELSMAN E et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent vaccine to prevent human Papilloma Virus (HPV) in HIV-infected children : IMPAACT P1047. Poster 619a. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston USA, February 22-25, 2008.
21. BELAUNZARÁN-ZAMUDIO PF, GARCÍA-LEÓN ML, WONG-CHEW RM et al. Early loss of measles antibodies after MMR vaccine among HIV-infected adults receiving HAART. *Vaccine* 2009; 27 (50) : 7059-64.
22. VEIT O, NIEDRIG M, CHAPUIS-TAILLARD C et al. Immunogenicity and safety of yellow fever vaccination for 102 HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*, 2009, 48 (5) : 659-666.
23. KENGSAKUL K, SATHIRAPONGSASUTI K, PUNYAGUPTA S. Fatal myeloencephalitis following yellow fever vaccination in a case with HIV infection. *J Med Assoc Thai*, 2002, 85 : 131-134.
24. 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 (2) : 247-255.
25. MARIN M, GÜRIS D, CHAVES SS et al. Prevention of varicella : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *MMWR Recomm Rep* 2007, 56 (RR-4) : 1-40

## Annexe 1. Traitements pharmacologiques de la dépendance tabagique

Les trois traitements pharmacologiques actuellement validés dans la population générale [9, 10, 11] pour le traitement de la dépendance tabagique sont la substitution nicotinique (SN), la varénicline et le chlorhydrate de bupropion. Ceux-ci ont tous en commun la propriété de modérer les signes liés au manque de nicotine et leur efficacité est quasi identique : ils multiplient environ par deux les taux d'abstinence tabagique versus placebo à un an de suivi. La prescription de ces différents traitements présente des contre-indications, précautions et surveillance étroite, mise en garde et effets indésirables spécifiques que l'on peut retrouver dans les RCP. Aucun de ces traitements n'avait à ce jour été évalué spécifiquement dans la population des patients VIH. Un essai ANRS avec la varénicline est en cours.

- Les **substituts nicotiniques** existent sous différentes formes galéniques (dispositifs transdermiques et formes orales : gommes, pastilles ou comprimés à sucer, comprimé sublingual et inhalé) qui peuvent être combinées entre elles. L'efficacité de l'association de différents SN est supérieure en termes de sevrage au long terme à la substitution par un seul produit [5, 10]. Les effets indésirables sont souvent mineurs et transitoires. Bien que les SN soient en vente libre, une prescription médicale est utile dans la mesure où elle permet une adaptation des posologies et de la durée du traitement ; elle permet également le remboursement de 50 euros par an par la Sécurité sociale (150 euros pour les bénéficiaires de la CMU) avec un remboursement complémentaire par certaines mutuelles. Les SN sous forme orale sont également recommandés pour les indications d'« abstinence temporaire » et de « réduction de consommation ».

- La **varénicline** (Champix®) est un agoniste partiel des récepteurs nicotiniques cérébraux à l'acétylcholine. Ce médicament est délivré sur prescription médicale et pris en charge par la Sécurité sociale à hauteur de 50 euros par an. Il s'administre par voie orale à raison de deux prises quotidiennes sur une durée de 12 semaines avec possibilité d'envisager une cure complémentaire de 12 semaines pour les patients qui ont réussi à arrêter de fumer à la fin des 12 premières semaines de traitement. La HAS en 2008 a recommandé la prudence par rapport à une prescription de varénicline en cas d'antécédents de maladies psychiatriques, car une exacerbation des symptômes dépressifs voire suicidaires est possible en cas de sevrage tabagique. Cette prescription doit s'accompagner d'un suivi médical régulier afin de surveiller l'éventuelle survenue d'une dépression, même en l'absence d'antécédents psychiatriques, et il est recommandé d'arrêter immédiatement le traitement en cas d'apparition de symptômes tels que : agitation, humeur dépressive, modifications du comportement préoccupantes, idées ou comportement suicidaires. Ce suivi est d'autant plus important chez les patients recevant de l'efavirenz. Compte tenu de ces effets indésirables, la HAS recommande de n'utiliser la varénicline qu'en seconde intention, après échec des traitements de SN [12].

- Le **chlorhydrate de bupropion** (Zyban LP®) a été le premier traitement oral non nicotinique d'aide au sevrage tabagique. Il s'agit d'un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et partiellement de celle de la dopamine. Sa prescription est délicate en raison des nombreuses contre-indications, des effets indésirables parfois graves, en particulier le risque de crise convulsive (1/1000), et des nombreuses interactions médicamenteuses possibles dont il faut tenir compte notamment avec les traitements antirétroviraux.

## Annexe 2. Tableau des recommandations vaccinales spécifiques pour les personnes infectées par le VIH

Recommandations dans la population générale adulte*	Recommandations en cas d'infection par le VIH
<b>1. VACCINS INERTES</b>	
<p><b>Grippe saisonnière (saison 2010-2011)</b> Personnes âgées de 65 ans et plus. Personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois et les femmes enceintes, atteintes d'une des pathologies suivantes : affection broncho-pulmonaire chronique dont asthme, dysplasie broncho-pulmonaire et mucoviscidose; cardiopathies congénitales mal tolérées, insuffisances cardiaques graves et valvulopathies graves ; néphropathies chroniques graves, syndromes néphrotiques purs et primitifs; drépanocytoses homozygotes et doubles hétérozygotes SC, thalasso-drépanocytose; diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant ne pouvant être équilibré par le seul régime; déficits immunitaires cellulaires, infection VIH (quels que soient l'âge et le statut immunovirologique). Personnes séjournant dans un établissement ou service de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement, quel que soit leur âge. Entourage familial des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave. Professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des sujets à risque de grippe sévère, personnel navigant des bateaux de croisière et des avions, personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides). <b>Une injection annuelle</b></p>	<p><b>Recommandée pour tous les patients</b> <b>1 injection annuelle</b></p>
<p><b>Hépatite A</b> Patients atteints de mucoviscidose et/ou de pathologie hépatobiliaire susceptible d'évoluer vers une hépatopathie chronique (notamment dues au virus de l'hépatite B, de l'hépatite C ou à une consommation excessive d'alcool). Jeunes accueillis dans les établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapée. Homosexuels masculins. Personnels exposés professionnellement à un risque de contamination : personnes s'occupant d'enfants n'ayant pas atteint l'âge de la propreté, de structures collectives d'accueil pour personnes handicapées, chargées du traitement des eaux usées, impliquées dans la préparation alimentaire en restauration collective. Entourage familial d'un patient atteint d'hépatite A. Voyageurs devant séjourner dans un pays à hygiène précaire, quelles que soient les conditions du séjour. Les personnes souffrant d'une maladie chronique du foie doivent particulièrement être protégées par la vaccination. <b>Une dose suivie d'un rappel entre 6 et 12 mois</b></p>	<p><b>Mêmes recommandations</b> <b>Contrôle du taux d'anticorps anti-VHA (IgG) après vaccination</b></p>
<p><b>Hépatite B</b> Personnes accueillies dans les institutions psychiatriques. Personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples. Toxicomanes utilisant des drogues parentérales. Voyageurs dans les pays de moyenne ou de forte endémie (séjours fréquents ou prolongés). Personnes amenées à résider en zone de moyenne ou de forte endémie. Personnes qui dans le cadre d'activités professionnelles ou bénévoles sont susceptibles d'être en contact direct avec des patients et/ou d'être exposées au sang et autres produits biologiques. Personnes 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. Personnes détenues qui peuvent cumuler un certain nombre de facteurs d'exposition au virus de l'hépatite B. La vaccination contre l'hépatite B est obligatoire pour les personnes exerçant une activité professionnelle les exposant à des risques de contamination dans un établissement ou organisme de soins ou de prévention. <b>Deux injections espacées d'un mois, avec rappel entre 6 et 12 mois, schéma incluant 3 doses rapprochées et 4<sup>e</sup> dose à un an lorsque l'immunité doit être rapidement acquise</b></p>	<p><b>Recommandée pour tous les patients n'ayant aucun marqueur sérologique du VHB, avec contrôle du taux d'anticorps anti-HBs après vaccination et surveillance annuelle</b></p>

<p><b>Pneumocoque (vaccin polysidique 23 valences)</b>          Asplénie fonctionnelle ou splénectomie; drépanocytose homozygote, syndrome néphrotique, insuffisance respiratoire, insuffisance cardiaque, patients alcooliques avec hépatopathie chronique, personnes ayant des antécédents d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque.</p> <p><b>Une injection tous les 5 ans</b></p>	<p><b>Vaccination recommandée notamment chez les patients qui présentent des facteurs de risque (voir texte)</b></p> <p><b>1 injection tous les 5 ans</b></p>
<p><b>Rage</b>          Personnes régulièrement exposées au virus de la rage des chauves-souris en France métropolitaine (chiroptérologues).</p> <p>Personnels des services vétérinaires, personnels des laboratoires manipulant du matériel contaminé ou susceptibles de l'être, équarisseurs, personnels des fourrières, naturalistes, taxidermistes, gardes-chasse, gardes forestiers, personnel des abattoirs.</p> <p>Séjour prolongé ou aventureux et en situation d'isolement dans les zones à haut risque (Asie, Afrique dont Afrique du Nord, Amérique du Sud).</p> <p><b>Trois injections à J0, J7, J21-J28, avec rappel à 1 an. Durée de protection : 5 ans</b></p>	<p><b>Mêmes recommandations</b></p> <p><b>Vérifier le taux d'anticorps postvaccinal</b></p>
<p><b>2. VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS</b></p>	
<p><b>BCG</b>  <b>Pas d'indication chez l'adulte</b></p>	<p><b>Contre-indiquée</b></p>
<p><b>Fièvre jaune</b>          Indispensable pour tout séjour dans une zone intertropicale d'Afrique ou d'Amérique du Sud même en l'absence d'obligation administrative.</p> <p><b>Une injection au moins 10 jours avant le départ, validité : 10 ans</b></p>	<p><b>Contre-indiquée si CD4 &lt; 200/mm<sup>3</sup></b></p> <p><b>Contrôle de la sérologie postvaccinale</b></p>
<p><b>Rougeole-oreillons-rubéole</b>          Personnes nées entre 1980 et 1991 n'ayant jamais été vaccinées contre la rougeole.</p> <p>Personnes nées avant 1980 non vaccinées sans antécédent de rougeole et dont la sérologie est négative, qui exercent les professions de santé en formation, à l'embauche ou en poste.</p> <p>Personnes nées en 1965 ou après n'ayant pas d'antécédent certain de rougeole ou de vaccination qui se rendent dans des pays de forte endémie de rougeole.</p> <p><b>Une injection</b></p>	<p><b>Recommandée chez les patients ayant une sérologie négative</b></p> <p><b>Deux injections</b></p> <p><b>Contre-indiquée si CD4 &lt; 200/mm<sup>3</sup></b></p>
<p><b>Rubéole</b>          Femmes nées avant 1980 non vaccinées contre la rubéole en âge d'avoir des enfants</p> <p><b>Une injection de vaccin trivalent (rougeole, rubéole, oreillons)</b></p>	<p><b>Absence de données chez l'adulte</b></p> <p><b>Contre-indiquée si CD4 &lt; 200/mm<sup>3</sup></b></p>
<p><b>Varicelle</b>          Femmes en âge de procréer, notamment celles ayant un projet de grossesse, sans antécédent clinique de varicelle; un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué.</p> <p>Femmes n'ayant pas d'antécédent de varicelle dans les suites d'une première grossesse.</p> <p>Postexposition dans les 3 jours suivant l'exposition à un patient présentant une éruption (contrôle facultatif de la négativité de la sérologie).</p> <p>Personnes en contact étroit avec des immunodéprimés et dont la sérologie est négative.</p> <p><b>Deux doses espacées de 4-8 semaines</b></p>	<p><b>Absence de données chez l'adulte</b></p> <p><b>Contre-indiquée si CD4 &lt; 200/mm<sup>3</sup></b></p>

\* Selon le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2010 suivant l'avis du Haut Conseil de la santé publique. Bulletin épidémiologique hebdomadaire 2010 n°s 14-15, p. 121-138.

Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2010. Bulletin épidémiologique hebdomadaire 2010 n°s 21-22, p. 225-248.

# 7

## Complications associées au VIH et aux traitements antirétroviraux

La morbidité observée chez les patients infectés par le VIH s'est diversifiée depuis la prescription des associations antirétrovirales, avec, d'une part, la description de lipodystrophies et de troubles métaboliques, lipidiques ou glucidiques, associés à une surmorbidity cardiovasculaire et, d'autre part, une fréquence accrue d'anomalies osseuses, neurologiques, de maladies rénales et hépatiques et de néoplasies. Ces anomalies sont multifactorielles, liées à la fréquence plus élevée des facteurs de risque classiques, comme le tabagisme, au VIH lui-même, via l'activation immunitaire qui persisterait même pour des niveaux très bas de répllication virale, et enfin à l'effet délétère de certains antirétroviraux. L'ensemble concourt à un tableau de vieillissement plus rapide chez les patients infectés par le VIH.

### Anomalies de la répartition des graisses

La lipodystrophie ou modification de la répartition du tissu adipeux corporel représente une complication qui reste fréquente au cours de l'infection par le VIH sous traitement antirétroviral. Si la forme lipoatrophique est devenue moins fréquente actuellement, un nombre croissant de patients présentent une lipohypertrophie. Ces modifications de distribution du tissu adipeux sont aggravées par l'âge qui favorise une redistribution centrale du tissu adipeux.

#### *Présentation clinique et diagnostic de la lipodystrophie*

Les anomalies de répartition des graisses sont généralement diagnostiquées cliniquement de façon consensuelle par le médecin et le patient. Elles se présentent comme des transformations morphologiques concernant le tissu adipeux et non la masse musculaire, observées sous traitement antirétroviral en général et peuvent être soit de type atrophique, soit de type hypertrophique, soit associées. Deux présentations cliniques sont à distinguer :

- une fonte adipeuse ou lipoatrophie située plus volontiers au niveau du visage (aspect émacié caractéristique, perte des boules de Bichat), des fesses et des membres avec visualisation anormale des veines ;
- une accumulation du tissu adipeux ou lipohypertrophie, localisée, essentiellement au niveau du tronc avec une augmentation du tissu adipeux sous-cutané et/ou intraabdominal, 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 (forme mixte). Les anomalies de répartition du tissu adipeux doivent faire rechercher des anomalies lipidiques et glucidiques.

L'examen clinique est essentiel et le diagnostic est en priorité l'inspection du patient :

- la mesure du poids, du tour de taille, du tour de hanches ainsi que du tour de poitrine est facilement réalisable. Ces mesures doivent être enregistrées avant l'introduction de toute thérapeutique antirétrovirale, puis à intervalles réguliers (au moins une fois/an) sous traitement (A1a).
- 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 qui ne fait pas partie du bilan usuel.

### **Épidémiologie**

La prévalence d'une lipodystrophie chez des patients non traités est faible, de l'ordre de 2%. Après l'initiation du traitement antirétroviral (ARV), la survenue de formes atrophiques est actuellement plus rare du fait de l'arrêt de l'utilisation des nucléosidiques thymidiniques en première ligne. Il est plus difficile d'évaluer la prévalence d'une prise de graisse excessive au niveau de la partie supérieure du corps. Elle est souvent considérée comme une restauration d'un état de bonne santé après l'initiation des antirétroviraux. Mais ce gain de tissu adipeux est sans doute excessif dans de nombreux cas, comme montré par l'absence concomitante de gain de masse maigre qui aurait dû être observé dans le cas d'une restauration d'un état corporel altéré par l'infection VIH. De fait, 50% des patients infectés par le VIH sont actuellement considérés comme lipodystrophiques et la lipoatrophie périphérique reste très prévalente chez les patients ayant reçu des traitements de première génération [1].

### **Physiopathologie de la lipodystrophie**

La physiopathologie de la lipoatrophie est maintenant mieux comprise. Il est probable que l'infection par le VIH prépare le terrain à la lipodystrophie. L'hypothèse que les macrophages du tissu adipeux soient pour certains infectés et constituent des réservoirs est probable. Ils participeraient à un état inflammatoire à bas grade du tissu adipeux. Le rôle majeur dans la lipoatrophie est joué par les molécules thérapeutiques, en priorité la stavudine, la zidovudine en deuxième lieu. Ces molécules agissent en induisant une dysfonction mitochondriale qui entraîne une augmentation du stress oxydant. Leur administration sur le long terme va aboutir à une apoptose des adipocytes. Un rôle pour les autres INTI (ténofovir, abacavir, lamivudine) est probable, même si leur toxicité sur le tissu adipeux est moindre que celle des thymidiniques, comme attesté par l'étude ANRS 136 MONOI, qui montre un gain de tissu adipeux des membres à l'arrêt de ces INTI [2].

La physiopathologie de l'augmentation du tissu adipeux sous-cutané et viscéral en réponse aux antirétroviraux reste mal comprise. Sont évoquées une dysfonction mitochondriale modérée, une inflammation et une activation du système du cortisol.

### **Prise en charge d'une lipodystrophie**

Si la perception d'une lipoatrophie par le patient est réelle, la lipohypertrophie est souvent sous-estimée, en particulier chez les hommes, car volontiers plus socialement acceptable avec l'âge. Le rôle du médecin référent est de faire régulièrement ce bilan (AIIa) :

- historique de la maladie VIH et des antirétroviraux (efficacité, toxicité) ;
- évaluation du poids et de son évolution : poids mesuré lors de la consultation et non pas le poids déclaré par le patient ;
- évaluation de l'état nutritionnel et des habitudes alimentaires. Faire un bilan avec une diététicienne permet une évaluation personnalisée adaptée à chaque patient ;
- évaluation de l'activité physique régulière ;
- évaluation du risque cardio-vasculaire ;
- évaluation des paramètres métaboliques lipidiques et glucidiques.

### **Prise en charge d'une lipoatrophie**

La lipoatrophie induite par les traitements doit être distinguée de la lipoatrophie liée au vieillissement normal.

Trois types d'intervention peuvent être distingués :

#### *La modification du traitement antirétroviral*

- La stavudine et la zidovudine, si elles sont utilisées, doivent être remplacées par un INTI moins toxique (ténofovir, abacavir, lamivudine, emtricitabine) (AIIa) [3].

- Un traitement sans INTI (INNTI + IP). Deux études ont démontré le bénéfice d'un traitement comportant un INNTI et un IP/r chez des patients en succès virologique (A1a) [4-5]. Ce type d'association devra tenir compte de l'historique du traitement antirétroviral, des échecs et des résistances éventuelles aux antirétroviraux.

- Plus récemment, l'étude ANRS 136 MONOI a comparé, chez des patients en succès virologique sous trithérapie, le darunavir/r en monothérapie versus le maintien d'une trithérapie comportant 2 INTI associés au darunavir/r [2]. Cette étude a montré, outre la sécurité virologique de la monothérapie par le darunavir/r comme dans l'étude MONET, que l'interruption des INTI (majoritairement ténofovir ou abacavir chez 70 % des patients) entraînait une augmentation de la graisse périphérique et une réduction significative du nombre de patients ayant une lipoatrophie définie par la perte de 20 % de tissu adipeux après 48 semaines (11 % dans le bras trithérapie versus 1 % dans le bras monothérapie  $p < 0,05$ ) (A1a) [6].

- L'utilisation des nouvelles classes thérapeutiques (antagonistes du CCR5, inhibiteurs d'intégrase) ne peut être aujourd'hui recommandée en l'absence de données de l'impact de ces molécules sur le tissu adipeux. Il apparaît nécessaire d'évaluer ces molécules, dans ce contexte de lipodystrophie, dans le cadre d'essais cliniques (C).

- Toute modification du traitement antirétroviral doit conduire à une réévaluation de la charge virale plasmatique dans le mois qui suit le changement (A1a).

### *Les interventions réparatrices*

#### *INTERVENTION AU NIVEAU DU VISAGE*

La lipoatrophie, lorsqu'elle est marquée, peut avoir un retentissement psychologique important pour les patients. Il est 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.

- La chirurgie : autogreffe de tissu adipeux ou lipostructure par la technique de Coleman.

Cette méthode n'est applicable que si la quantité de graisse prélevable est suffisante au niveau abdominal et elle nécessite une anesthésie générale. Cette technique permet une amélioration persistante de l'atrophie, au-delà de un an [7]. La graisse peut se résorber en quelques années et une réintervention peut être nécessaire. L'acte chirurgical est pris en charge, après accord préalable des organismes de couverture sociale, dans l'indication des lipoatrophies iatrogènes liées au VIH.

- Les techniques médicales

Elles utilisent des produits de comblement. Il existe de nombreux produits résorbables ou non, dont certains ont été étudiés dans le contexte de la lipoatrophie liée au VIH. Ces produits obéissent à la réglementation sur les dispositifs médicaux (marquage CE).

#### *Les produits lentement résorbables*

- Le New Fill® (Sanofi-Aventis)

L'acide polylactique provoque une augmentation de la production de collagène par la formation de fibroblastes. L'efficacité du New Fill® dans la lipoatrophie liée au VIH a été bien démontrée [8]. La probabilité de réinjection est de 45 % quinze mois après la fin du traitement. La durée de l'efficacité du traitement peut être estimée de 1 à 3 ans. Des nodules sous-cutanés, visibles ou non, mais palpables sont possibles. Le New Fill® stimulant aussi la fibrose du tissu, il faut choisir un autre produit en cas de dermabrasion antérieure ou de traitement par Roaccutane® pour l'acné. Sur des lipoatrophies profondes et anciennes, le New Fill® n'est pas toujours efficace et il faut envisager une autre solution si aucun bénéfice n'est noté après une série de cinq injections. Depuis février 2005, le New Fill® et l'acte d'injection sont pris en charge à 100 % pour les patients infectés par le VIH (cinq séances espacées de un mois par cure). La cure peut être renouvelée après 12 à 18 mois si nécessaire.

- Le Restylane SubQ® (Q-Med)

Le Restylane SubQ® est une forme réticulée d'acide hyaluronique, plus stable et plus durable (de 10 à 18 mois). La correction est immédiate. Dans une étude sur 20 patients lipoatrophiques, 70 % des patients ont eu une épaisseur cutanée moyenne maintenue à 3 ans et il n'a pas été constaté de nodules inflammatoires [9-10]. Les données cliniques sont actuellement insuffisantes pour le recommander.

- L'Eutrophill® (ProCytech)

Ce gel de polyacrylamide est dégradé progressivement en environ cinq ans. Une série de 249 patients traités par Eutrophill® rapporte de bons résultats esthétiques avec de rares nodules persistants aux points d'injection (5 %) [11]. Les premières données de l'essai SMILE (ANRS) comparant la tolérance et l'efficacité d'Eutrophill® versus New Fill® montrent des résultats comparables en termes d'efficacité et une meilleure tolérance pour le New Fill® (moins de granulomes). Ce produit n'est plus distribué actuellement en France.

- Radiesse® (Bioform Medical)

L'hydroxylapatite de calcium a été approuvé pour la lipoatrophie liée au VIH aux USA par la FDA mais son utilisation dispose de peu de recul dans cette indication. Sa tenue moyenne est estimée de 18 à 24 mois. Une étude sur 100 patients montre une amélioration chez tous les patients à 12 mois, persistante chez 90 % d'entre eux à 18 mois. Aucun nodule n'a encore été rapporté [12].

Pour les patients en échec de New Fill® après une ou plusieurs cures d'injections, et ne pouvant payer les produits non remboursés, il est possible et conseillé d'engager des demandes de dérogations exceptionnelles auprès des caisses d'assurance-maladie pour un autre produit non remboursé, ces procédures individuelles étant soumises aux conditions de ressources du patient et au degré de gravité de sa lipoatrophie.

#### *Les produits permanents*

Les produits non résorbables font l'objet d'une mise en garde par l'AFSSAPS depuis mai 2010. Ils sont déconseillés dans une finalité esthétique (risque non maîtrisé d'effets indésirables graves retardés, dus à leur présence définitive) mais ne sont pas déconseillés actuellement dans une finalité reconstructrice. Les granulomes sont plus fréquents avec les produits permanents qu'avec les produits résorbables, plus graves et surviennent de façon retardée, en rapport avec une réaction inflammatoire. Un référentiel d'application de la norme ISO 10993 spécifique aux produits injectables de comblement des rides est en cours d'élaboration par l'AFSSAPS.

- Le Gore-Tex® (W. L Gore Associates)

L'implant malaire SAM Gore-Tex® est souple et préformé. Il doit être placé en position sous-périostée. Il est retirable ou remplaçable en cas de migration. Les résultats d'une étude de faible effectif sont encourageants [13].

- Le BioAlcamid® (Polymékon)

Ce gel d'alkylimide est injectable sous le derme par une technique chirurgicale qui permet de combler des lipoatrophies profondes en une séance, avec un résultat immédiat [14]. Le BioAlcamid® peut être extrait partiellement en cas de correction excessive. Les complications (réactions inflammatoires et infections) sont de l'ordre de 5 %.

#### *LA LIPOATROPHIE SÉVÈRE DES FESSIERS*

Dans les cas très sévères, la position assise est intenable, source de souffrances et de handicap fonctionnel. Le BioAlcamid® ou le Macrolane® (Q-Med) sont efficaces pour restaurer les pertes de volume au niveau des fesses. Mais des cas de migrations de l'implant, d'infections et d'ulcérations ont été décrits avec le BioAlcamid®, qui n'est donc plus conseillé. Le Macrolane® (acide hyaluronique) a obtenu un agrément CE en septembre 2007. L'injection se fait sous anesthésie locale. Une étude est en cours dans la lipoatrophie des fessiers liée au VIH.

Les prothèses de fesses peuvent être utilisées si une augmentation importante de volume est nécessaire. Leur implantation latérale ne permet pas de traiter les creux internes et inférieurs, mais elles améliorent l'assise en répartissant mieux les pressions

lors de l'appui. Il est possible d'associer les prothèses sur les côtés et du Macrolane® au niveau des ischions et du coccyx.

La lipostructure en petit volume sur les zones non corrigées par la prothèse peut être envisagée, car l'injection de graisse peut être prise en charge dans certains cas très sévères de lipoatrophie des fessiers, après la demande d'un accord personnel de remboursement de la chirurgie de prothèses (demande d'aide exceptionnelle auprès des CPAM, procédure soumise aux ressources et au degré de handicap fonctionnel).

Les personnes ayant une lipoatrophie des fessiers ou de la plante des pieds entraînant un handicap fonctionnel majeur devraient pouvoir obtenir un remboursement de ces techniques.

### *Traitements médicaux*

Plusieurs essais ont évalué l'intérêt des thiazolidinediones, antidiabétiques oraux ayant un effet sur PPAR $\gamma$ . Globalement, les essais utilisant la rosiglitazone ont été décevants en ce qui concerne la réversion de la lipoatrophie et ont montré une détérioration du profil lipidique. En revanche, dans l'étude LIPIOT ANRS 113, un bénéfice de la pioglitazone a été démontré, mais seulement en l'absence de traitement par stavudine [15]. La pioglitazone peut être proposée (Ala) en l'absence de contre-indications chez des patients ayant une lipoatrophie sévère avec un retentissement fonctionnel ou psychologique important, et chez qui l'arrêt des analogues de la thymidine n'a pas entraîné d'amélioration de la lipoatrophie.

L'uridine, vendue comme supplément alimentaire, n'a montré aucun bénéfice sur la lipoatrophie et n'est donc pas recommandée [16].

## **Prise en charge d'une lipohypertrophie**

Les formes le plus fréquemment observées actuellement sont purement hypertrophiques.

La prise en charge est difficile, et associe plusieurs approches :

- *Le respect des règles hygiéno-diététiques* adaptées et d'un exercice physique régulier, éléments essentiels (jogging, marche, natation...) (voir « Risque cardio-vasculaire » p. 117).
- *La modification du traitement antirétroviral* au profit d'antirétroviraux moins délétères sur le plan métabolique lorsque la situation virologique le permet avec, le plus souvent, arrêt des IP/r (Ala). Si le raltégravir a montré un bénéfice sur les lipides en relais du lopinavir/r dans l'essai SWITCHMRK, aucune étude n'a évalué son impact sur la répartition du tissu adipeux [17].
- *L'évaluation et la prise en charge* des anomalies métaboliques telles que l'hyperlipidémie et l'insulino-résistance, souvent associées.

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

- *Chirurgie plastique*

Si l'accumulation de graisse au niveau cervical, mammaire ou abdominal 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.

- *Analogues de la GHRH*

Sa place reste toujours discutée. Une étude évaluant un analogue de la GHRH, la tésamoréline vs placebo, chez 412 patients lipohypertrophiques a montré une diminution de 15 % du tissu adipeux viscéral après 26 semaines de traitement, sans conséquence néfaste sur le métabolisme lipidique. Malheureusement, ce bénéfice a été réversible à l'arrêt du traitement (Ala) [18]. La tésamoréline est en attente d'une AMM européenne en 2010.

- *Metformine*

Aucune étude n'a fait la preuve d'une efficacité suffisante pour justifier une recommandation [19].

## Risque cardio-vasculaire et métabolique

### Données épidémiologiques

En France, les maladies cardio-vasculaires constituent la 4<sup>e</sup> cause de décès des patients infectés par le VIH [20]. Le risque d'infarctus du myocarde (IDM) est plus élevé que dans la population générale [21].

Trois éléments peuvent être proposés dans l'augmentation du risque cardio-vasculaire des patients infectés par rapport à la population générale :

- *Une fréquence plus élevée de facteurs de risque cardio-vasculaire*, en particulier le tabagisme et la prise de substances telles que la cocaïne dont le risque augmenté d'IDM est démontré [22].

- *L'exposition aux antirétroviraux*
  - INTI

Les données concernant le risque accru d'événements cardio-vasculaires avec l'abacavir sont divergentes et ne permettent pas de conclure définitivement sur le caractère causal de l'association entre le risque d'IDM et l'exposition à l'abacavir [23]. Une association avec la didanosine a été notée. Dans l'étude française mais pas dans DAD, une association avec l'exposition cumulée aux analogues de la thymidine a aussi été mise en évidence [21, 24]. Aucune association n'a été observée pour les autres INTI.

- INNTI

Aucun effet de l'exposition aux INNTI n'a été, à ce jour, mis en évidence sur le risque d'infarctus [24].

- *Inhibiteurs de protéase*

L'exposition cumulée aux IP, notamment indinavir, lopinavir, fos-amprénavir, a été associée de façon robuste au risque d'IDM [21-24]. Dans ces études, il n'y avait en revanche pas d'association significative avec l'exposition au saquinavir. Cet effet ne s'explique qu'en partie par la dyslipidémie, l'insulino-résistance et le diabète de type 2. En outre, cet effet n'est pas différent selon que l'inhibiteur est utilisé avec ou sans ritonavir. Le mécanisme de ce surrisque cardio-vasculaire n'est donc pas totalement élucidé.

Dans l'étude française, l'augmentation du risque (Odds ratio) d'IDM est de 1,15 (IC à 95 % : 1,06-1,26) par année d'exposition [24 bis]. Pour un patient dont le risque de base est celui observé dans la cohorte ANRS CO4, 1,24 pour 1000 patients-années, soit 1,2 % après 10 ans, il faut traiter 29 patients avec un IP pendant 10 ans pour observer un infarctus de plus. Si le risque de base est de 20 % à 10 ans, il faut traiter 3 patients pendant 10 ans avec un IP pour observer un infarctus en plus. Il est donc recommandé d'éviter les IP pour une durée longue chez un patient ayant un niveau de risque élevé (AIIa). Il est particulièrement important d'évaluer le risque d'infarctus chez tous les patients et en particulier de documenter les antécédents familiaux.

Il n'existe pas de données pour les IP plus récents (atazanavir, darunavir) ni pour le raltegravir ou le maraviroc.

- *Les effets propres de l'infection à VIH*, mis en évidence par les résultats inattendus de l'essai SMART [25]. Plusieurs études utilisant un marqueur de risque intermédiaire comme l'épaisseur intima-média (IMT) montrent que le VIH est lui aussi un facteur de risque d'athérosclérose et mettent en évidence le rôle possible de la réplication virale et d'un rapport CD4/CD8 bas comme des facteurs favorisant l'athérosclérose [26, 27].

**Au total, même si tous les mécanismes ne sont pas encore bien compris, il apparaît que les facteurs de risque classiques, l'infection par le VIH et le traitement antirétroviral confèrent au patient un surrisque d'infarctus du myocarde (AIIa).**

### Risque cardio-vasculaire

Les facteurs de risque classiques sont retrouvés chez les patients infectés par le VIH avec la même fréquence que dans la population générale, sauf pour le tabagisme actif plus important chez les VIH (tableau 1). Il ne faut pas oublier le risque lié à la prise de cocaïne

et la nécessité d'une aide au sevrage spécifique. Enfin, l'altération de la fonction rénale et la microalbuminurie sont des facteurs de risque indépendants d'IDM et d'apparition d'une insuffisance cardiaque chez le sujet infecté par le VIH [28].

Les paramètres spécifiques chez les patients infectés par le VIH comprennent l'infection par le VIH elle-même, un traitement par IP > 2 ans, l'obésité abdominale, une dyslipidémie (HypoHDL, hypertriglycéridémie et augmentation des LDL petites et denses), l'augmentation de cytokines pro-inflammatoires et des protéines d'adhésion (TNF alpha, IL1, IL6, VCAM, ICAM, d-dimères...) qui apparaissent plus fréquents dans la population des patients infectés par le VIH.

### **Quelle est la place des biomarqueurs de risque dans la stratification du risque d'IDM ?**

Les biomarqueurs (CRPus, cytokines inflammatoires...), et les indicateurs morphologiques (épaisseur intima-média carotidienne, calcifications coronaires) ou fonctionnels (rigidité aortique, fonction endothéliale) n'ont pas encore leur place dans une surveillance à l'échelle individuelle mais sont utilisés dans des études de cohorte. À l'échelle d'une population, ils sont associés au risque d'athérosclérose et d'événements cardio-vasculaires.

**Tableau 1. Facteurs de risque cardio-vasculaire (Source AFSSAPS 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 mM/L) quel que soit le sexe.
  - LDL-cholestérol supérieur à 1,60 g/L
- Facteur « protecteur »**
- HDL-cholestérol supérieur ou égal à 0,60 g/L (1,5 mM/L) : soustraire alors un risque au score de niveau de risque.

### **Comment mesurer le risque cardio-vasculaire ?**

L'interrogatoire doit absolument rechercher :

- des facteurs classiques qui doivent impérativement figurer dans le dossier médical du patient et être réévalués régulièrement en particulier pour les facteurs modifiables.
- des facteurs spécifiques tels que l'utilisation de cocaïne ou autres drogues illicites.

L'examen clinique doit rechercher activement des signes d'athérosclérose infraclinique (souffle vasculaire, présence d'un anévrisme de l'aorte abdominale...).

Cette démarche de dépistage doit conduire à une prévention active avec en priorité une éducation au respect des règles hygiéno-diététiques, dont l'efficacité a été prouvée, puis à une prévention médicamenteuse.

La stratification du risque doit se baser sur le calcul du risque de Framingham à 10 ans d'avoir un IDM (dès que le patient a plus de deux facteurs de risque) en colligeant un à un les facteurs de risque dits classiques (tableau 1).

Tout patient infecté par le VIH est considéré comme à risque cardio-vasculaire au moins intermédiaire (AIIa).

### **Définition des patients à haut risque**

Les patients à haut risque cardio-vasculaire 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 heures ou clairance de la créatinine < 60 mL/min), ou diabétiques avec au moins deux autres facteurs de risque cardio-vasculaire incluant une microalbuminurie > 30 mg/24 heures)
- Les sujets ayant un score de risque de maladie coronaire à 10 ans > 20 %.

### Prise en charge et prévention du risque cardio-vasculaire

En prévention primaire, démarche qui doit faire partie du bilan régulier des patients VIH en particulier après 50 ans, l'objectif principal est d'identifier les patients à haut risque cardio-vasculaire et de leur proposer une prise en charge thérapeutique dont l'efficacité sur la réduction de la morbi-mortalité cardio-vasculaire a été démontrée dans la population générale (aspirine, hypolipémiants, antihypertenseurs) (A1a).

- *Prise en charge du sevrage du tabagisme*

Celle-ci doit être une priorité compte tenu de son impact fort sur le risque d'IDM (réduction du risque de 20 %) et sur les autres complications (cancers...). C'est un des facteurs les plus difficiles à prendre en charge. Ce sevrage requiert un patient très motivé et le recours à une équipe spécialisée est un élément de motivation (utilisation de substituts nicotiques, anxiolytiques voire antidépresseurs, soutien psychologique...). Un essai ANRS évaluant différentes stratégies de sevrage est en cours.

- *Éducation hygiéno-diététique*

Cette éducation diététique doit pouvoir s'appuyer sur une consultation spécialisée. La présence d'une diététicienne est importante au sein des centres de prise en charge de l'infection VIH (AIII). Des supports d'information en direction des patients et des médecins sont disponibles sur le site de l'INPES ([www.mangerbouger.fr](http://www.mangerbouger.fr), [www.inpes.sante.fr](http://www.inpes.sante.fr)).

*L'exercice physique régulier et soutenu* doit être proposé (30 minutes par jour en continu si possible ou 1 heure 3 fois par semaine). Des recommandations sont disponibles sur le site de la Fédération de cardiologie française ([www.fedecardio.com](http://www.fedecardio.com)). Après 50 ans, et/ou en cas de facteurs de risque cardio-vasculaire multiples ou de reprise de l'exercice après un long laps de temps, une consultation avec un cardiologue est souhaitable pour réaliser une épreuve d'effort.

- L'aspirine doit être prescrite en fonction du risque cardio-vasculaire calculé. 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 IDM ou un accident vasculaire (score de risque d'IDM à 10 ans supérieur à 20 %).

- *Prise en charge d'une dyslipidémie* selon les recommandations AFSSAPS en considérant l'infection à VIH comme un facteur de risque indépendant d'IDM.

- *Modification du traitement antirétroviral* avec remplacement éventuellement d'un IP si le statut virologique du patient le permet.

*Tout patient infecté par le VIH doit avoir un LDLc < 1,9 g/L, puis en fonction des autres facteurs de risque, l'objectif de LDL-c diminue (tableau 2). Cet objectif de valeur de LDL-c doit être atteint préférentiellement par les interventions hygiéno-diététiques et la modification du traitement antirétroviral.*

**Tableau 2. Adaptation proposée des recommandations AFSSAPS pour la prise en charge du LDLc chez le patient VIH+**

Niveau du risque	Facteur de risque	Objectif de LDLc à atteindre
Patient à risque intermédiaire	- Infection à VIH - sans aucun autre FDR	LDLc < 1,9 g/L (< 4,9 mmol/L)
Patient à risque intermédiaire	- Infection à VIH - avec 1 FDR	LDLc < 1,6 g/L (< 4,1 mmol/L)
Patient à risque intermédiaire	- Infection à VIH - ≥ 2 FDR	LDLc < 1,3 g/L (< 3,4 mmol/L)
Patient à haut risque - Risque de survenue d'un événement coronarien dans les 10 ans ≥ 20 %	- Antécédents cardio-vasculaires avérés* - Diabète de type 2 à haut risque	LDLc < 1,0 g/L (< 2,6 mmol/L)

\*antécédents coronaires (angor stable et instable, revascularisation, IDM, IDM silencieux documenté),  
- accident vasculaire cérébral ischémique  
- artériopathie oblitérante des membres inférieurs à partir du stade II

## Hypertension artérielle

L'HTA doit être traitée selon les recommandations pour la population générale en prenant en compte les interactions médicamenteuses potentielles, en particulier avec les inhibiteurs calciques.

L'objectif thérapeutique est : une pression artérielle (PA) < 140/90 mmHg chez tous et une PA < 130/80 mmHg chez le patient diabétique et/ou insuffisant rénal (A1a).

La recherche de l'atteinte d'un organe cible est une priorité et doit s'effectuer lors du bilan initial et au cours du suivi du patient hypertendu, comme une hypertrophie ventriculaire gauche à l'ECG ou en échocardiographie, une insuffisance rénale, la présence d'une micro- ou macroprotéinurie, l'augmentation de l'épaisseur intima-média carotidienne, l'index de pression systolique et la rigidité aortique. Enfin, l'association d'une HTA à des conditions cliniques particulières (maladie coronaire, insuffisance cardiaque, maladie rénale, atteinte vasculaire périphérique, rétinopathie avancée) fait de ces patients hypertendus des sujets à haut risque, qui doivent bénéficier d'un contrôle tensionnel strict, amenant à la prescription d'une association de plusieurs antihypertenseurs [29-30].

### Qui adresser à une consultation cardiologique ?

Chaque équipe doit identifier des correspondants cardiologues capables de prendre en charge rapidement (AIII) :

- les patients présentant des symptômes cardio-vasculaires (douleur thoracique, dyspnée, palpitations, œdèmes des membres inférieurs, claudication intermittente, souffle vasculaire, hypertension artérielle);
- les patients avec une anomalie électrocardiographique (signes d'ischémie silencieuse : onde Q de nécrose ou sous-décalage du segment ST, arythmie auriculaire, extra-systolie ventriculaire ou auriculaire, trouble de la conduction...);
- les patients à haut risque cardio-vasculaire;
- les patients > 50 ans désirant reprendre une activité physique;
- les patients > 50 ans présentant plus de 3 facteurs même asymptomatiques avec un électrocardiogramme (ECG) normal, pour des compléments d'examen (échocardiographie, test d'ischémie, échographie vasculaire).

### À quelle fréquence doit-on réaliser un bilan cardio-vasculaire ou une consultation cardiologique ? (AbIII)

- Tous les 6 mois : en prévention secondaire (ECG, consultation cardiologique).
- Tous les ans : chez un hypertendu, un diabétique (ECG, consultation cardiologique).
- Tous les 3 ans : en prévention primaire chez un sujet de plus de 50 ans présentant au moins 3 facteurs de risque au-delà du diabète (ECG, consultation cardiologique).

**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. En prévention secondaire, une attention toute particulière doit être faite au sevrage tabagique et à l'objectif de LDLc qui semble moins fréquemment atteint chez le sujet infecté par le VIH par rapport aux sujets non infectés (Étude ANRS PACS).

## Anomalies lipidiques

### Définition et physiopathologie

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

Leur physiopathologie reste mal comprise. Il existe très probablement une relation entre les troubles du métabolisme lipidique, le syndrome lipodystrophique et l'infection à VIH. La responsabilité individuelle de chaque antirétroviral est difficile à évaluer en raison de l'association des antirétroviraux.

Certains IP comme le ritonavir ont un effet direct hépatique sur la production de VLDL. Tous les IP n'ont pas la même « toxicité » lipidique ; l'atazanavir, le saquinavir et le darunavir entraînent moins de troubles lipidiques que les autres. Cependant, le recul est limité et l'utilisation du ritonavir en « booster » suffit à modifier les paramètres lipidiques.

Des anomalies lipidiques peuvent aussi s'observer avec les INTI et 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 cholestérol HDL.

Les données de tolérance des nouvelles classes (inhibiteurs d'intégrase ou de CCR5) suggèrent que ces molécules n'ont pas ou peu d'effets métaboliques.

## Diagnostic

Le bilan lipidique doit être réalisé après un jeûne de 12 h, en régime alimentaire stable. L'exploration d'une anomalie lipidique (EAL, selon la nomenclature) comporte un dosage du cholestérol total, du cholestérol HDL, des triglycérides, et un calcul du cholestérol LDL, qui ne peut pas être effectué quand le taux de triglycérides est supérieur à 4 g/L (4,5 mM/L). Le dosage direct du cholestérol LDL ou de l'apolipoprotéine B (Apo B) peut alors être réalisé.

Le bilan lipidique 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 normalisation ou stabilisation.

## Prise en charge thérapeutique

### Principes généraux de prise en charge

#### *Premier temps : diététique et incitation à l'exercice*

Les erreurs diététiques telles que l'absorption excessive d'alcool, de produits sucrés ou de graisses d'origine animale doivent être recherchées. Elles sont souvent minimisées par le patient. Le recours à une consultation diététique spécialisée permet d'établir un diagnostic personnalisé. L'incitation à l'exercice musculaire doit être constante. La correction diététique peut suffire en quelques semaines à corriger les troubles.

#### *Second temps : modification du traitement antirétroviral*

La persistance des anomalies malgré l'adaptation de la diététique doit faire envisager une modification du traitement antirétroviral de la façon suivante :

- Remplacement de l'IP/r par un IP/r peu perturbateur des lipides (atazanavir, saquinavir, darunavir).
- Remplacement de l'IP/r par un INNTI moins délétère sur les lipides, en l'absence d'antécédent d'échec virologique sous un traitement comportant un INNTI. La névirapine confirme au long cours son profil lipidique favorable [31]. L'étravirine dans l'essai DUET n'a pas montré de toxicité lipidique (Ala) [32].
- Le raltégravir, à court et moyen termes, est dépourvu d'effet délétère sur les lipides circulants chez les patients naïfs de traitement [33-34]. En remplacement du lopinavir, il améliore le profil lipidique [17]. Avant toute utilisation du raltégravir, il faut s'assurer que les molécules ARV associées sont actives sur le virus pour éviter une situation de monothérapie fonctionnelle.
- Les données disponibles sur les inhibiteurs de CCR5, encore peu nombreuses, n'ont pas mis en évidence de toxicité lipidique.

*Troisième temps : introduction d'un agent hypolipémiant*

Lorsque aucune des mesures précédemment citées n'a permis de normaliser le profil lipidique du patient, l'étape suivante est la mise en route d'un traitement hypolipémiant (fibrates, statines). Ces médicaments ne sont pas dénués de risques chez le patient VIH en raison des interactions médicamenteuses avec les ARV (voie 3A4 du cytochrome P450), du risque accru de rhabdomyolyse, de cytolysse hépatique et d'une façon générale de leur tolérance moyenne, avec la présence de symptômes musculaires dont l'interprétation peut être difficile chez des patients recevant souvent des INTI au long cours.

Les différentes classes d'hypolipémiants ainsi que leurs propriétés sont détaillées dans le tableau 3. Le choix des hypolipémiants est donc en 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 3. 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>⬇ LDL 20-60 %</li> <li>⬇ TG 10-30 %</li> </ul>
Fibrates	Agoniste PPAR alpha	<ul style="list-style-type: none"> <li>⬇ TG 30-50 %</li> <li>⬆ HDL 5-15 %</li> <li>⬇ LDL 10-20 %</li> </ul>
Résines Colestyramine	Diminution de la réabsorption des acides biliaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>⬇ LDL 15-25 %</li> <li>(⬆ TG)</li> </ul>
Ezetimibe	Inhibition de l'absorption digestive du cholestérol	<ul style="list-style-type: none"> <li>⬆ LDL 15-20 %</li> </ul>
Ac nicotinique	Diminution de la lipolyse périphérique	<ul style="list-style-type: none"> <li>⬇ TG 20-50 %</li> <li>⬆ HDL 10-25 %</li> </ul>

***Prise en charge d'une hypertriglycéridémie***

L'hypertriglycéridémie est sans doute le paramètre lipidique le plus sensible au régime diététique, avec l'aide d'une diététicienne, et à la modification du traitement ARV. En cas d'échec, la prise en charge spécifique dépend du niveau de l'hypertriglycéridémie (tableau 4).

**Tableau 4. Seuils d'intervention pour l'hypertriglycéridémie**

Taux de triglycérides	<ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 2 g/L (2,25 mM/L)</li> <li>de 2 à 4 g/L (2,25 à 4,5 mM/L)</li> <li>&gt; 4 g/L (4,5 mM/L)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de traitement</li> <li>Mesures diététiques</li> <li>Fibrates (fénofibrate : Lipanthyl®, Gemfibrozil : Lipur®)</li> </ul>
-----------------------	---	---

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 antirétroviraux (A1a).

Les huiles de poisson (acide gras oméga 3 à très longue chaîne : EPA et DHA), à la dose de 1 g/j, ont un effet bénéfique sur l'incidence des morts subites chez des patients non infectés par le VIH en prévention secondaire (B1b). À fortes doses (3 à 4 g/jour) (Maxepa®, Omacor®), elles ont des effets hypotriglycéridémiants (- 25 % à - 30 %). Ces produits se sont montrés efficaces chez des patients VIH ayant une hypertriglycéridémie majeure résistante au régime sous antirétroviraux, éventuellement en association avec le fenofibrate, mais leur utilité clinique (prévention des pancréatites et des maladies cardio-vasculaires) n'a pas été démontrée. Omacor® est pris en charge après un 1<sup>er</sup> IDM.

À partir d'un taux de triglycérides supérieur à 15-20 g/L (17-22 mM/L), compte tenu du risque de pancréatite, une prise en charge spécialisée 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 surmorbidity cardio-vasculaire associée au VIH, considérée comme un facteur de risque en soi (Ala).

Le LDL-cholestérol est le paramètre lipidique pivot de la prise en charge. Les objectifs thérapeutiques sont définis en fonction du niveau de risque du patient, en comptant l'infection à VIH comme un facteur de risque :

- risque cardio-vasculaire intermédiaire : au moins un facteur de risque associé à la dyslipidémie;
- risque cardio-vasculaire élevé : antécédents de maladie cardio-vasculaire avérée ou risque équivalent (risque coronaire supérieur ou égal à 20 % 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 CYP450 est recommandée (Ala).

- La pravastatine (Elisor®, Vasten®) n'a pas d'interaction avec les ARV mais son efficacité est apparue modeste dans ce contexte.
- La rosuvastatine (Crestor L 10 mg/jour) s'est montrée plus efficace que la pravastatine (40 mg/j) dans un essai contrôlé chez des patients recevant un IP (Essai ANRS VIHstatine) quel que soit cet IP et a été bien tolérée (Ala) [35].
- La fluvastatine (Fractol®, Lecsol ®) présente un profil d'interaction *a priori* favorable mais n'a pas fait l'objet d'études au cours de l'infection par le VIH.
- Les autres statines ne sont pas conseillées (Ala). 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 hypoLDLémiant de ces produits est plus faible que celui des statines.

### ***Prise en charge des hyperlipidémies mixtes***

L'objectif est avant tout d'abaisser le taux du cholestérol LDL. 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 et syndrome métabolique**

### ***Épidémiologie et physiopathologie***

Le diabète est plus fréquent chez les patients sous antirétroviraux que dans la population générale. Il s'intègre le plus souvent au sein d'un syndrome d'insulino-résistance, dans lequel la lipodystrophie joue un rôle physiopathologique important.

En France, la cohorte ANRS APROCO-COPILOTE, qui a évalué sur 9 ans des patients mis sous IP en 1997-1998, montre une augmentation de l'incidence des nouveaux cas de diabète de l'ordre de 11 pour 1000 patients-années, c'est-à-dire environ une valeur 4 fois supérieure à celle de la population générale de même âge et de même IMC.

Les facteurs de risque sont les mêmes que dans la population générale : âge, marqueurs d'adiposité, mais aussi lipoatrophie. Enfin certains traitements ARV sont associés à une incidence accrue de diabète : traitement par indinavir sur traitement antérieur par stavudine, alors que les autres INTI ne sont pas associés à un surrisque.

D'autres études européennes, évaluant des patients dont la date d'initiation de traitement est récente pour certains, retrouvent des prévalences plus basses de diabète mais les mêmes facteurs de risque sont retrouvés : âge, sexe masculin, l'index de masse corporelle et la répartition androïde du tissu adipeux, co-infection par le VHC, utilisation d'opiacés, lipodystrophie et exposition à l'indinavir, la stavudine, ou à la lamivudine [36-38].

La toxicité des INTI de type thymidinique et des IP sur l'adipocyte est un déterminant majeur d'insulino-résistance, au premier plan de la physiopathologie du diabète sous traitement antirétroviral.

### **Diagnostic des troubles glucidiques et du syndrome métabolique**

La glycémie normale est inférieure à 5,6 mM/L à jeun.

Plusieurs stades sont observés :

- Le stade d'intolérance glucidique, défini par une glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 7 mM/L
- Le diabète défini par :
  - glycémie à jeun (jeûne de 8 h)  $\geq 7$  mM/L (1,26 g/L)
  - glycémie à n'importe quel moment de la journée et signes évocateurs (polyuro-polydipsie, amaigrissement)  $\geq 11,1$  mM/L (2 g/L)
  - glycémie à T120 min après prise de 75 g de glucose à jeun (HGPO)  $\geq 11,1$  mM/L (2 g/L)

Le syndrome d'insulino-résistance ou syndrome métabolique est défini par une association d'anomalies morphologiques (obésité abdominale), cliniques (augmentation de la pression artérielle) et biologiques (triglycérides augmentés, HDL-cholestérol abaissé) (tableau 5).

Plusieurs définitions du syndrome métabolique ont été proposées. L'une des plus utilisées est celle du NCEP-ATP III pour la population générale [39] :

Il s'accompagne d'un état pro-inflammatoire et prothrombotique et représente donc une situation à haut risque à la fois de maladie cardio-vasculaire et de diabète. Chez le patient infecté par le VIH, même si les critères définissant le syndrome métabolique ne sont pas remplis, la présence d'un syndrome lipodystrophique est associée aux mêmes facteurs de risque cardio-métabolique [40]. Ainsi, la présence d'une lipodystrophie clinique chez un patient infecté par le VIH a la même valeur diagnostique que l'obésité abdominale définie par le tour de taille dans la population générale.

**Tableau 5. Les critères diagnostiques du syndrome métabolique**

Au moins 3 critères parmi les 5 suivants	
Obésité abdominale : appréciée par la mesure du tour de taille*	$\geq 102$ cm chez l'homme $\geq 88$ cm chez la femme
Pression artérielle	PAS $\geq 130$ et/ou PAD $\geq 85$ mmHg
Triglycérides	$\geq 1,5$ g/L (1,7 mM/L)
HDL Cholestérol	$< 0,4$ g/L (1 mM/L) chez l'homme $< 0,5$ g/L (1,3 mM/L) chez la femme
Glycémie	$\geq 1$ g/L (5,6 mM/L)

\* Chez le patient infecté par le VIH, la présence d'une lipodystrophie clinique peut remplacer ce critère

#### *Mesure du tour de taille*

– À l'aide d'un mètre de couturière placé horizontalement à mi-chemin entre la dernière côte et la crête iliaque après une expiration normale du patient.

– Valeurs normales :  $< 93$  cm chez l'homme et  $< 79$  cm chez la femme.

– Valeurs augmentées entre 94-101 cm chez l'homme et 80-87 cm chez la femme et pathologiques au-delà.

La mesure du tour de taille est bien corrélée avec la teneur en graisse intraviscérale. Le recours à des techniques d'imagerie (DEXA, scanner) est du domaine des études cliniques et n'est pas recommandé dans le suivi individuel des patients.

L'index de masse corporelle IMC (*Body Mass Index*) : représente le rapport poids/surface corporelle dont la normale est comprise entre 18 et 25. Ces valeurs doivent être régulièrement réévaluées lors du bilan annuel de synthèse.

### **Prise en charge d'un « prédiabète » et du syndrome métabolique**

Une prise en charge globale visant à prévenir le diabète et à contrôler tous les facteurs de risque cardio-vasculaire doit être mise en œuvre :

- dans les états prédiabétiques, c'est-à-dire dès que la valeur seuil de 5,6 mM/L (1 g/L) de glycémie à jeun est atteinte (état prédiabétique) [41];
- lorsqu'un diagnostic de syndrome métabolique a été posé.

Cette prise en charge comporte :

- *Arrêt du tabac*
- *Éducation hygiéno-diététique*, avec une enquête alimentaire et un suivi diététique en consultation spécialisée. Les apports caloriques ne doivent être diminués qu'en cas de surpoids. La pratique d'une activité physique régulière est capitale et son bénéfice sur la quantité de graisse périviscérale et la résistance à l'insuline a pu être démontré chez les patients VIH.
- *Modification du traitement antirétroviral*, prise en charge de la lipohypertrophie abdominale, des anomalies lipidiques, glucidiques et correction d'une hypertension artérielle sont détaillées dans les chapitres correspondants ci-dessous. La modification du traitement antirétroviral obéit aux mêmes règles générales que celles appliquées chez les patients présentant des facteurs de risque cardio-vasculaire. Parmi les IP non boostés disponibles, l'atazanavir semble bénéficier du meilleur profil de tolérance glucidique [42]. Les inhibiteurs d'intégrase et de CCR5 semblent disposer à court terme d'un profil métabolique satisfaisant.

### **Surveillance**

- Chez les sujets atteints de syndrome métabolique et ayant une glycémie à jeun < 7 mM/L, le bilan annuel pourra comporter un dosage de la glycémie à 2 h d'une HGPO, pouvant permettre de diagnostiquer un diabète si la glycémie à 2 h de l'HGPO est  $\geq 11,1$  mM/L soit 2 g/L. L'HGPO est inutile en cas de diabète diagnostiqué par la glycémie à jeun, et le dosage de l'insulinémie n'est pas recommandé (en dehors des co-infections VHC), car il ne modifie pas la prise en charge.

### **Prise en charge du diabète**

En plus des recommandations de prévention cardio-métaboliques, les patients diabétiques devront bénéficier des examens de dépistage des complications microvasculaires du diabète (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) et d'un dosage d'HbA1c.

### **Traitement du diabète**

Le diagnostic d'un diabète doit conduire, le plus tôt possible, à une consultation de diabétologie, le traitement et le suivi sont identiques à ce qui serait réalisé en dehors de la maladie VIH (tableau 6) [43].

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 les patients infectés par le VIH. Les risques potentiels d'acidose lactique avec la metformine semblent modestes si les contre-indications (insuffisance rénale ou hépatique, risque d'hyperlactatémie, en particulier cytopathie mitochondriale, risque d'hypoxie tissulaire et alcoolisme) sont respectées.

Compte tenu du risque cardio-vasculaire accru observé avec la rosiglitazone, la seule glitazone qui nous semble utilisable à ce jour est la pioglitazone [44]. 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.

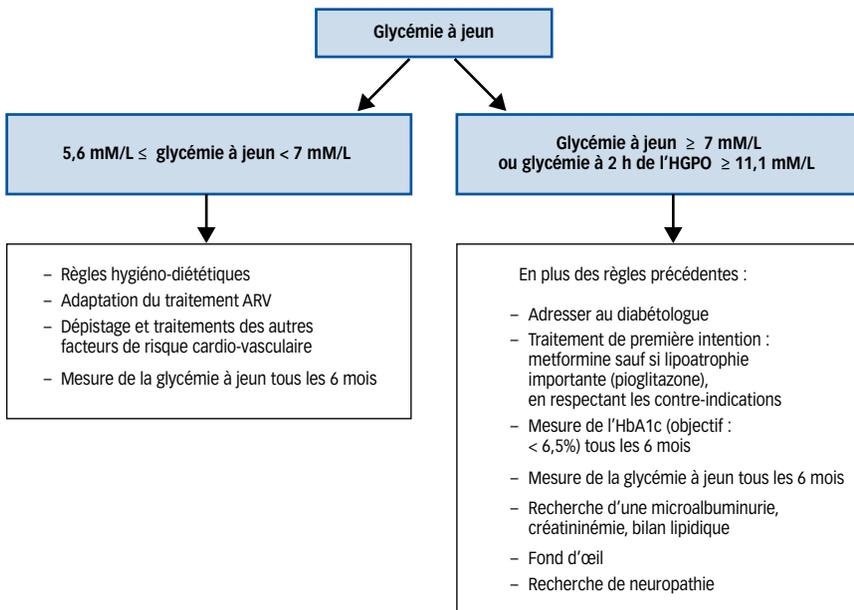
Bien que le diabète avéré soit actuellement la seule indication thérapeutique de ces molécules, la metformine et les glitazones n'ont été évaluées dans des essais cliniques randomisés chez les patients infectés par le VIH qu'en l'absence de diabète. Une amélioration de l'insulino-résistance avec une 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. La pioglitazone augmente significativement la quantité de graisse sous-cutanée des membres chez les patients lipoatrophiques sous antiviraux ne prenant pas de stavudine, et une amélioration de la stéatose hépatique a été mise en évidence sous rosiglitazone (Bla) [45, 46].

Ainsi, il est recommandé d'utiliser pour le traitement du diabète des patients sous ARV :  
 – en première intention la metformine chez le patient normopondéral, en surpoids, ou présentant une lipodystrophie à prédominance lipohypertrophique  
 – et la pioglitazone chez les patients ayant une lipoatrophie sévère, en respectant les contre-indications. Les deux molécules peuvent être associées.

L'escalade thérapeutique nécessaire à l'obtention d'une HbA1c inférieure à 6,5 % utilisera les autres antidiabétiques oraux et/ou l'insuline et sera menée par un médecin spécialiste en endocrinologie-maladies métaboliques.

L'objectif du traitement est de maintenir une hémoglobine glyquée (HbA1c) inférieure à 6,5 %. 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 10 %, le niveau de glycémie moyenne. La discordance entre les glycémies moyennes et l'HbA1c est le plus associée à l'augmentation de la taille des globules rouges, fréquente sous traitement avec la zidovudine.

**Tableau 6. Conduite à tenir devant des troubles glucidiques chez le patient infecté par le VIH**



## Complications hépatiques

Les anomalies du bilan hépatique sous traitement ARV sont fréquentes. Elles relèvent le plus souvent d'une intolérance médicamenteuse dans les premières semaines de traitement. Ultérieurement, elles sont davantage associées à des complications métaboliques, qu'il s'agisse de stéatose ou de stéato-hépatite avec leurs risques évolutifs propres.

L'incidence des anomalies sévères du bilan hépatique (grade 3-4) varie de 2 à 18 % selon les études. Il s'agit le plus souvent d'une élévation des enzymes hépatiques associées ou non à un syndrome cholestatique. Les facteurs prédisposant le plus souvent retrouvés sont l'existence d'une co-infection VIH-VHC ou VIH-VHB, une consommation excessive d'alcool (soit plus de 10 g/j chez les femmes et plus de 20 g/j chez les hommes), 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 hépatiques précoces

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 (rashes), imposant l'arrêt du traitement. Des facteurs prédisposant à ces manifestations d'hypersensibilité ont été identifiés. Il s'agit, pour la névirapine, d'un taux de CD4 supérieur à 250/mm<sup>3</sup> chez les femmes, à 400/mm<sup>3</sup> chez les hommes et de la présence de l'allèle HLA-DRB1\*0101 et, pour l'abacavir, de la présence de l'allèle HLA B\*5701.

Des anomalies hépatiques précoces ont également été observées avec l'efavirenz. Elles sont en règle générale peu sévères et associées à des manifestations cutanées. L'étravirine ne semble pas avoir de toxicité hépatique [32]. 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 à celle des autres IP/r.

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 prudence 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. 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 métaboliques

#### Épidémiologie

Les patients infectés par le VIH présentent un risque important de stéatose : 30-40 % avec une implication possible des INTI [47]. La présence d'une lipodystrophie ou d'une infiltration du tissu adipeux viscéral est un facteur de risque de stéatose. La stéatose isolée est à faible risque métabolique, et est surtout de type macrovacoilaire. La présence de signes d'inflammation et de lésions hépatocytaires (ballonisation, nécrose) associées à une stéatose macrovacoilaire ou mixte signe la stéato-hépatite non alcoolique (NASH) avec un risque significatif d'évolution de la fibrose vers la cirrhose et ses complications.

### ***Diagnostic***

La recherche d'une stéatose est conseillée chez les patients présentant des troubles métaboliques ou une élévation inexpliquée des transaminases.

La recherche d'une stéatose utilise en général des méthodes d'imagerie (échographie ou scanner) assez peu sensibles (stéatose > 30 %) ou l'IRM. La suspicion de NASH peut faire discuter une biopsie hépatique. Les tests non invasifs pour le diagnostic de NASH n'ont pas été validés chez les patients infectés par le VIH, alors que l'évaluation non invasive d'une fibrose peut être réalisée par les tests sanguins habituels ou par élastométrie impulsionnelle (Fibroscan). Un niveau de fibrose élevé (F3 ou F4) ou une discordance entre les tests sanguins de fibrose et l'élastométrie peuvent justifier une biopsie pour évaluer la sévérité des lésions.

### ***Traitement***

Le respect des règles hygiéno-diététiques, bénéfiques dans la population générale, doit être vigoureusement recommandé et le patient aidé dans leur mise en œuvre : exercice physique régulier, régime équilibré et hypocalorique en cas de surpoids. Elles permettent de diminuer la résistance à l'insuline qui constitue un facteur de risque supplémentaire et important de fibrose. Certains INTI comme la stavudine et la didanosine doivent être remplacés (A1b). Des traitements visant à diminuer la résistance à l'insuline comme la metformine et les thiazolidinediones se sont révélés décevants sur la régression des lésions de NASH et de fibrose dans la population non infectée par le VIH, alors qu'ils avaient un effet bénéfique sur la résistance à l'insuline et les transaminases. Des traitements par acide ursodésoxycholique, vitamine E ou L-carnitine sont en cours d'évaluation dans la population non infectée et semblent prometteurs.

### ***Patients co-infectés VIH-VHC***

Le risque de stéatose dépend du génotype du VHC : jusqu'à 70 % pour les génotypes 3 et de l'ordre de 30-40 % pour les autres génotypes. La stéatose présente en cas de VHC génotype 3 est essentiellement viro-induite et n'est donc pas associée à une résistance à l'insuline. Elle régresse sous traitement. Pour les autres génotypes, la stéatose est largement d'origine métabolique, associée à la résistance à l'insuline, aux autres paramètres dysmétaboliques, et également à la prise de zidovudine, didanosine et stavudine [48].

Chez les patients co-infectés, la stéatose présente souvent une composante de micro-stéatose indiquant une toxicité mitochondriale probable. Le degré de la stéatose est associé à la sévérité et au taux de progression de la fibrose. Par contre, la stéatose ne modifie pas le taux de réponse au traitement anti-VHC chez les patients co-infectés.

### ***Hyperplasie nodulaire régénérative***

L'hyperplasie nodulaire régénérative est une entité anatomopathologique rare dont les mécanismes physiopathologiques restent mal définis. Elle est considérée comme une maladie vasculaire du foie à l'origine de troubles de perfusion hépatique. Certains territoires mal perfusés s'atrophient au profit de territoires normalement perfusés sièges d'une régénération nodulaire hépatique. Ces anomalies de perfusion pourraient être dues à des troubles de la coagulation entraînant une thrombose des veinules portales, à des médicaments comme la didanosine, ou encore à des affections inflammatoires diverses [50]. Cette hépatopathie évolue rarement vers la fibrose et la cirrhose, mais elle est souvent responsable d'une hypertension portale parfois très sévère [49]. Un déficit en protéine S, récemment mis en évidence chez ces patients, pourrait expliquer la survenue d'une entité histopathologique propre aux patients VIH : l'HIVOP (veinopathie oblitérante portale liée au VIH).

## Complications osseuses

### Ostéoporose

#### *Définitions et prévalence*

L'ostéoporose 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 chez les femmes ménopausées et les hommes de plus de 50 ans se définit par un T-score compris entre  $-1$  et  $-2,5$  déviation standard (DS) par rapport au pic de masse osseuse, l'ostéoporose par un T-score inférieur à  $-2,5$  DS. Chez les personnes de moins de 50 ans, on considère plutôt le Z-score.

La prévalence de l'ostéoporose chez les patients infectés par le VIH varie de 3 à 22 % [51-52]. La plupart des études concernent des hommes âgés en moyenne de 40 ans. Chez la femme ménopausée, la prévalence de l'ostéoporose paraît nettement majorée, de l'ordre de 42 % versus 23 % chez les femmes non infectées [53]. Dans une méta-analyse publiée en 2006, la prévalence de l'ostéopénie était plus élevée chez les patients infectés que dans la population générale. De plus, l'ostéopénie chez les sujets infectés était plus fréquente en cas de traitement antirétroviral, en particulier avec les IP, qu'en l'absence de traitement [54]. Les différences observées entre les personnes infectées ou non s'expliquent en partie par des différences d'index de corpulence. Dans l'étude FOSIVIR ANRS 120 portant sur 892 patients, la prévalence de l'ostéoporose est de 7,9 % chez les hommes et 1,1 % chez les femmes. Ces taux sont plus bas que ceux de la cohorte Aquitaine, sans doute parce que les patients ayant d'autres causes possibles d'ostéoporose, dont les femmes ménopausées, étaient exclus de l'étude FOSIVIR [55].

Trois facteurs de risque non médicamenteux sont associés à une densité minérale basse dans cette étude : l'âge élevé, un index de corpulence bas comme dans la population générale et un nadir de CD4 bas. Ainsi, la prévalence est de 11 % chez les hommes de plus de 60 ans, de 20 % chez ceux de moins de 60 ans dont l'index de corpulence est  $< 20$  kg/m<sup>2</sup> et de 15 % chez ceux de moins de 60 ans dont l'index de corpulence est compris entre 20 et 23 kg/m<sup>2</sup> et dont le nadir de CD4 est  $< 200$ /mm<sup>3</sup>. Au total, la prévalence dans ces trois groupes est de 15 % (IC 95 % : 11-20), alors qu'elle est de 3 % (IC 95 % : 2-5) chez les patients hommes n'ayant aucun de ces facteurs de risque. Dans le suivi à deux ans de l'étude Tissos (n = 255), 49 % des patients ont une baisse pathologique de la densité minérale osseuse, avec une incidence de 9,6 pour 1 000 patients-années [56].

Lors de l'instauration d'un traitement antirétroviral, la densité minérale osseuse baisse de façon notable, surtout lors des deux premières années de traitement. La baisse est significativement plus importante tant au niveau du rachis lombaire qu'à la hanche quand le traitement comporte du ténofovir et au niveau du rachis lombaire sous IP [57-58]. Ces éléments sont à prendre en compte chez les sujets à risque.

Bien que la prévalence des fractures soit faible, l'évolution prolongée et le vieillissement incitent à considérer ce risque afin d'envisager une prévention.

#### *Diagnostiquer un trouble de la minéralisation osseuse*

Certains facteurs de risque d'ostéopénie et d'ostéoporose sont partagés avec la population générale, alors que d'autres sont spécifiques à l'infection par le VIH (tableau 7).

Il n'y a pas d'examen biologique utile pour dépister une ostéopénie ou une ostéoporose chez les patients VIH+.

Le niveau de prévalence de l'ostéoporose ne justifie pas un dépistage systématique; cependant, un dépistage ciblé par densitométrie osseuse doit être proposé aux patients selon les facteurs de risque classiques (Ala), et peut être proposé sur la base des résultats présentés ci-dessous.

**Tableau 7. Les facteurs de risque de l'ostéoporose [54, 59] (AFSSAPS 2005)**

<ul style="list-style-type: none"> <li>- âge</li> <li>- faible BMI actuel ou passé &lt; 18 kg/m<sup>2</sup></li> <li>- corticothérapie actuelle ou ancienne</li> <li>- tabagisme, alcoolisme</li> <li>- antécédents de fracture de l'extrémité du fémur chez les parents du 1<sup>er</sup> degré</li> <li>- antécédents personnels de fracture</li> <li>- pathologie neuro-musculaire</li> <li>- ménopause, carence en testostérone</li> <li>- faible activité physique</li> <li>- faible consommation alimentaire de calcium</li> <li>- carence en vitamine D</li> </ul> <p><i>Facteurs spécifiques chez les patients infectés par le VIH</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nadir CD4 &lt; 200/mm<sup>3</sup> ou Sida</li> <li>- traitement par inhibiteurs de protéase, par ténofovir</li> </ul>
---

Une ostéoporose doit être recherchée dans les cas suivants :

- patient(e) présentant un des facteurs de risque de la population générale (tableau 8),
- homme de plus de 60 ans,
- homme de moins de 60 ans avec un index de corpulence < 20 kg/m<sup>2</sup>,
- homme de moins de 50 ans avec un index de corpulence compris entre 20 et 23 kg/m<sup>2</sup> et un nadir de CD4 < 200/mm<sup>3</sup>.

Les conditions de remboursement actuelles sont précisées dans le tableau 8 après l'avis rendu par la HAS.

**Tableau 8. Indications de l'ostéodensitométrie pour un premier examen**

Dans la population générale (quels que soient l'âge et le sexe)
<p><b>En cas de signes d'ostéoporose</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Découverte ou confirmation radiologique d'une fracture vertébrale (déformation du corps vertébral) sans contexte traumatique ni tumoral évident</li> <li>- 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)</li> </ul>
<p><b>En cas de pathologie ou traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lors d'une corticothérapie systémique (de préférence au début) prescrite pour une durée d'au moins 3 mois consécutifs, à une dose <math>\geq</math> 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone</li> <li>- 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 Gn-Rh]), hyperthyroïdie évolutive non traitée, hypercorticisme, hyperparathyroïdie primitive et ostéogénèse imparfaite</li> </ul>
<p><b>Chez la femme ménopausée</b> (y compris pour les femmes sous traitement hormonal de la ménopause à des doses utilisées inférieures aux doses recommandées pour la protection osseuse), indications supplémentaires (par rapport à la population générale) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antécédent de fracture du col fémoral sans traumatisme majeur chez un parent au 1<sup>er</sup> degré</li> <li>- Indice de masse corporelle &lt; 19 kg/m<sup>2</sup></li> <li>- Ménopause avant 40 ans quelle qu'en soit la cause</li> <li>- Antécédent de prise de corticoïdes d'une durée d'au moins 3 mois consécutifs, à une dose <math>\geq</math> 7,5 mg/jour équivalent prednisone</li> </ul>
<p><b>Dans la population VIH, outre les facteurs ci-dessus</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Homme &gt; 60 ans</li> <li>- Homme &lt; 60 ans et IMC &lt; 20 kg/m<sup>2</sup></li> <li>- Homme &lt; 60 ans, IMC entre 20 et 23 kg/m<sup>2</sup>, et nadir de CD4 &lt; 200/mm<sup>3</sup></li> </ul>

### ***Prise en charge de l'ostéoporose***

Si le T-score est inférieur à - 2,5 DS, le patient sera adressé en consultation de rhumatologie.

En présence d'une ostéoporose, il convient de rechercher une étiologie qui nécessiterait un traitement spécifique (carence en vitamine D, hyperparathyroïdie, autre endocrinopathie) et de faire réaliser :

- hémogramme, VS, électrophorèse des protéides
- calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines, créatininémie
- dosage de 25OH vitamine D, TSH
- la calciurie des 24 heures n'est réalisée qu'en présence d'un antécédent de lithiase urinaire. Les marqueurs de résorption osseuse sériques (CTX) sont réalisés si on commence un traitement.

En cas d'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), des données biologiques. Une carence en vitamine D et/ou en calcium doit être compensée. Chez l'homme, si un traitement est nécessaire, le choix portera sur la classe des bisphosphonates, du fait d'une augmentation des marqueurs de résorption chez ces patients et de l'efficacité antifracturaire de ces traitements. On utilisera le Fosamax® ou l'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 postménopausique de la femme. Un essai contrôlé de faible effectif chez les patients infectés par le VIH ayant soit une ostéopénie, soit une ostéoporose a montré un bénéfice (A1a) [60].

### ***Prise en charge d'une ostéopénie***

- S'il existe une ostéopénie isolée (T-score compris entre - 2,5 et - 1), il faut pratiquer :
- calcémie, phosphorémie
  - dosage de 25OH vitamine D, à contrôler annuellement et à traiter 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 éventuellement, la prévention de l'ostéoporose repose également sur la supplémentation calcique (1000 mg/j) et la supplémentation en vitamine D si nécessaire.

### ***Ostéonécrose***

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 [61]. Dans la base de données française comportant 56 393 sujets, le taux d'incidence de l'ONA était de 4,5/10 000 patients-années [62].

La prise de corticoïdes, l'alcoolisme et le tabagisme représentent des facteurs de risque importants mais non spécifiques du VIH. Les anticorps anticardiolipides, 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.

Dans la base de données française, trois facteurs ont été significativement associés à l'ONA : les antécédents de Sida, le nadir bas de lymphocytes CD4 et la durée d'exposition aux associations antirétrovirales. L'association avec les IP, qui induisent des modifications lipidiques, n'est pas retrouvée dans toutes les séries ni chez tous les patients.

Il n'y a pas de spécificité de la prise en charge dans le contexte du VIH par rapport aux ONA en général. Une plus grande vigilance doit être exercée chez les patients ayant des hypertriglycéridémies importantes et/ou ayant reçu des corticoïdes. En cas de suspicion

clinique, l'IRM confirme le diagnostic et détecte une atteinte controlatérale (hanche surtout) asymptomatique. La scintigraphie dépiste des formes multifocales.

## Vitamine D

### Épidémiologie

Le statut d'un patient vis-à-vis de la vitamine D est apprécié par le dosage sanguin de la forme hydroxylée en 25 (25OH-D). Selon le consensus actuel, l'insuffisance en vitamine D est définie par un taux de 25OH-D inférieur à 30 ng/mL (75 nM/L).

L'insuffisance en vitamine D est très fréquente dans la population générale et, au-delà de son rôle favorisant la déminéralisation osseuse, plusieurs études d'association indiquent qu'elle est liée à la morbidité cardio-vasculaire, à l'insulino-résistance et au diabète, à la survenue de certains cancers et de certaines infections (en particulier la tuberculose), à l'inflammation et à des anomalies rénales, au phénotype de vulnérabilité (« frailty ») et, dans certaines populations (insuffisants rénaux, transplantés cardiaques), à la mortalité globale. Toutefois, si la vitamine D intervient dans la régulation de nombreuses voies de signalisation intracellulaire (notamment l'activation lymphocytaire), on ne peut affirmer qu'il s'agit d'un lien causal. Par ailleurs, on ne dispose pas encore d'études d'intervention (du type vitamine D contre placebo) montrant sans ambiguïté que la correction du déficit réduit la survenue de ces pathologies.

En dehors de la déminéralisation osseuse, dont elle est un facteur favorisant, on ne sait pas si l'insuffisance en vitamine D est associée à la survenue de complications ou de comorbidités chez les personnes recevant des antirétroviraux.

Il est maintenant établi que les personnes vivant avec le VIH présentent elles aussi très fréquemment des taux de 25OH-D inférieurs à 30 ng/mL [63-64] : dans 3 études récentes menées en Amérique du Nord et en Europe, 54 à 95 % des personnes étudiées étaient concernées, les facteurs statistiquement associés à l'insuffisance en vitamine D étant la peau noire, le manque d'exposition solaire ou la saison, et l'exposition aux INNTI.

### Prise en charge

Il est donc souhaitable de mesurer le taux de 25OH-D chez les personnes vivant avec le VIH, comme dans la population générale, pour dépister et tenter de corriger un éventuel déficit (Alb).

Si l'objectif est d'atteindre un taux de 25OH-D d'au moins 30 ng/mL, le mode d'administration de la vitamine D est discuté dans la littérature. Pour des raisons d'efficacité, de commodité et d'observance, il est probablement préférable d'utiliser des préparations fortement dosées en vitamine D3 (colécalciférol), par exemple Uvédose® (100 000 UI), qui sont extrêmement bien tolérées. En l'absence d'études permettant d'établir des courbes dose-réponse, en particulier chez les personnes recevant des antirétroviraux (une interférence métabolique *via* le cytochrome P450 est probable), cette administration devra probablement être répétée, en fonction des taux de 25OH-D obtenus.

## Complications neurologiques

### Troubles neuro-cognitifs

#### Épidémiologie

Depuis la généralisation des multithérapies antirétrovirales, les syndromes démentiels associés au neurotropisme du VIH sont devenus plus rares et ont fait place à des troubles neuro-cognitifs (TNC) moins sévères dont la classification a été récemment révisée pour le VIH [65, 66]. Cette classification dénommée HAND pour *HIV-associated neurocognitive disorders* distingue 3 niveaux de gravité croissante :

- déficit neuro-cognitif asymptomatique,
- trouble neuro-cognitif léger,
- démence associée au VIH.

Plusieurs travaux récents ont montré une prévalence élevée de TNC mineurs malgré un traitement antirétroviral virologiquement efficace. La physiopathologie de ces troubles est vraisemblablement multifactorielle : vieillissement accéléré, défaut de pénétration intracérébrale des ARV, neurotoxicité induite par les ARV, sanctuarisation du VIH avec réplication persistante induisant activation et inflammation, sans exclure le rôle potentiel des comorbidités à impact cérébral [67].

Ces TNC mineurs, dont la prévalence est en France de l'ordre de 20 % et dont l'incidence a été évaluée à 21 % dans la cohorte ALLRT, peuvent être méconnus en particulier lorsque l'infection est bien contrôlée dans le sang [68, 69, 70]. Compte tenu de leur impact négatif sur la réalisation des activités les plus exigeantes de la vie courante et sur l'observance des traitements, ils doivent être dépistés. De la précocité de ce dépistage dépend l'optimisation du traitement et de la prise en charge [66].

**Tableau 9. Facteurs associés à la survenue d'un trouble neuro-cognitif associé au VIH**

Liés à l'hôte	Liés à l'infection virale
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Âge supérieur à 50 ans</li> <li>- Faible réserve cognitive</li> <li>- Insulino-résistance, diabète</li> <li>- Abus de substances psychotropes (alcool, cocaïne, héroïne, métamphétamine...)</li> <li>- Mauvaise observance</li> <li>- Polymorphismes génétiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infection VIH non contrôlée</li> <li>- Nadir CD4 bas,</li> <li>- Stade C</li> <li>- Durée de l'infection chronique</li> <li>- Co-infection VHC</li> <li>- Variants VIH (?)</li> </ul>

### ***Dépistage des troubles cognitifs***

Comme dans la population générale, les TNC mineurs chez les personnes vivant avec le VIH sont l'expression clinique d'un processus probablement multifactoriel. 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)
- de mesurer l'impact cognitif des comorbidités antérieures ou intercurrentes (carence nutritionnelle, diabète, risque vasculaire...). Cette démarche est d'autant plus nécessaire que certaines constituent par elles-mêmes un risque accru de TNC liés au VIH (tableau 9).

Les situations suivantes doivent conduire le clinicien à la recherche de TNC :

- plaintes cognitives,
- âge supérieur à 50 ans,
- co-infection par VHC,
- infection à VIH avancée (nadir CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup>, stade C),
- infection à VIH non contrôlée (charge virale plasmatique détectable).

### ***Quels tests pratiquer ?***

Le mini-mental-state (MMS) n'est pas le test le plus approprié pour le dépistage des TNC associés au VIH, dont la sémiologie correspond à une atteinte sous-cortico-frontale. Pour repérer les patients relevant d'une exploration cognitive plus détaillée, un questionnaire de plaintes cognitives et quelques tests simples, comme le Test des 5 mots de Dubois, le Test de l'Horloge et certains sous-tests de la batterie rapide d'efficacité frontale ou BREF (Similitudes, Fluence verbale, Go/No go), sont utiles (voir annexe). On peut aussi utiliser une batterie simplifiée comme l'International HIV Dementia Scale [70 bis], dont la transposition en langue française est aisée. Cette évaluation peut être réalisée en consultation (durée de moins de 15 minutes), y compris par des cliniciens non neurologues, et devrait pouvoir être proposée dans le cadre du bilan annuel.

En cas d'anomalies à ce dépistage rapide, les patients doivent être orientés vers une consultation spécialisée de neuropsychologie ou de neurologie. Il est important que les centres de référence de prise en charge du VIH aient un accès facilité à une consultation neurologique.

### ***Prise en charge d'un trouble cognitif***

Chez les patients naïfs d'ARV, la charge virale est élevée dans le LCR comme dans le plasma et le plus souvent corrélée à la sévérité des troubles cognitifs. Après 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 neuro-cognitive.

Chez les patients traités par antirétroviraux peut s'observer une discordance virologique plasma-LCR avec charge virale contrôlée dans le plasma et détectable dans le LCR [70].

Plusieurs éléments doivent être vérifiés en cas de plainte ou de troubles cognitifs mineurs après élimination d'une manifestation opportuniste :

- Imagerie cérébrale (IRM)
- LCR :
  - cellularité, protéinorachie
  - mesure de la charge virale avec prélèvement stocké pour génotype de résistance en cas de positivité
  - mesure éventuelle de la concentration ARV
    - Charge virale plasmatique
    - Sérologie syphilis (sang/LCR)

En cas de répllication du VIH détectable dans le LCR, que la charge virale plasmatique soit elle-même détectable ou non, le traitement ARV doit être modifié et tenir compte des profils de résistance dans le plasma et le LCR et de la pénétration des molécules dans le SNC, selon le score de CHARTER (tableau 10) en choisissant au moins 2 ou 3 molécules ayant un bon coefficient de pénétration et sensibles sur le génotype (A1b).

Divers marqueurs d'activation immunitaire ou de neurotoxicité peuvent être dosés dans le LCR, mais cette pratique reste encore du domaine de la recherche (A) [66, 72].

**Tableau 10. Coefficient de pénétration-efficacité des antirétroviraux dans le SNC (Score CHARTER), par ordre décroissant**

Classe	4	3	2	1
INTI	Zidovudine	Abacavir Emtricitabine	Didanosine Lamivudine Stavudine	Ténofovir
INNTI	Névirapine	Efavirenz	Étravirine	
IP	Indinavir/r	Darunavir/r Fosamprenavir/r Lopinavir/r	Atazanavir (/r)	Nelfinavir Saquinavir/r Tipranavir/r
IE		Maraviroc		Enfuvirtide
II		Raltégravir		

En cas d'atteinte des fonctions cognitives liée au VIH, il faut s'assurer que le traitement comporte suffisamment de molécules ayant un bon coefficient de pénétration. 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 [73].

À l'heure où la prévalence des TNC augmente malgré une réponse virologique optimale dans le plasma, il semble nécessaire d'optimiser leur efficacité dans le compartiment cérébral afin de limiter la réponse inflammatoire locale. C'est l'objectif poursuivi par les stratégies visant à privilégier l'usage d'antirétroviraux dits neuro-actifs, c'est-à-dire dotés d'un meilleur niveau de pénétration et d'efficacité dans le compartiment cérébral selon le modèle de CHARTER (tableau 10) [74].

Cette approche apporte un bénéfice supplémentaire sur le plan virologique, mais n'a pas encore fait la preuve de son efficacité en termes de bénéfice cognitif (A1a) [75-76].

## Neuropathies périphériques

À tous les stades de l'infection par le VIH, une grande variété de neuropathies périphériques (polyneuropathie, polyradiculonévrite inflammatoire, mono- ou multinévrite(s), neuropathie dysautonomique) peut être observée [76 bis]. Elles répondent à de nombreuses étiologies (VIH, VHC, neurotoxicité iatrogène, infiltration CD8 diffuse, infection opportuniste, etc.) dont le diagnostic peut requérir un avis neurologique spécialisé.

### *Polyneuropathie sensitive distale (PNSD)*

La prévalence des PNSD reste élevée, même si l'incidence des formes symptomatiques aurait tendance à diminuer [77]. Leur physiopathologie, encore imparfaitement élucidée, est probablement multifactorielle (cytokines et certaines protéines virales, ARV comme la DDI et la DAT, INH, antinéoplasiques...). Le rôle des IP reste très discuté [77 bis]. L'âge, le degré d'immunosuppression, une charge virale plasmatique élevée [77 bis], la dénutrition, le virus de l'hépatite C [78] constituent également des facteurs de risque de survenue de PNSD.

En l'absence de mécanisme physiopathologique univoque, un traitement étiologique n'est pas réalisable. 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 la plupart du temps d'obtenir une amélioration symptomatique dans les trois mois.

Le traitement symptomatique repose sur des schémas classiques comportant anticonvulsivants (gabapentine, progabaline, lamotrigine), antidépresseurs, antalgiques, opiacés... Dans les cas les plus rebelles, une prise en charge par un centre d'évaluation et de traitement de la douleur est recommandée.

## Complications rénales

Si les atteintes rénales spécifiques du VIH tendent à diminuer en fréquence depuis l'utilisation des multithérapies antirétrovirales, le vieillissement de la population représente un facteur de risque d'atteinte rénale qui concerne un nombre croissant de patients.

### **Estimation de la fonction rénale chez le sujet vivant avec le VIH**

Aucune méthode d'estimation de la fonction rénale n'a été validée spécifiquement dans cette population. La fonction rénale est donc estimée grâce au dosage de la créatinine plasmatique et à l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) par les formules de Cockcroft et de MDRD, avec une préférence pour le MDRD ([www.mdrd.com](http://www.mdrd.com)). La formule de Cockcroft intègre le poids comme estimation de la masse musculaire ainsi que l'âge. Elle est donc potentiellement influencée par la présence d'anomalies des compartiments corporels. La recherche d'une protéinurie à la bandelette est également indispensable. En cas de positivité, le résultat doit être confirmé et quantifié par la protéinurie ou albuminurie sur échantillon rapportée à la créatininurie.

### **Épidémiologie du risque rénal du patient vivant avec le VIH**

Le risque relatif d'insuffisance rénale aiguë (IRA) chez les patients infectés hospitalisés est de 2,96, après ajustement sur les facteurs confondants. La prévalence de cet événement a augmenté depuis 1995 et reste d'un pronostic préoccupant avec une morbidité cinq fois plus élevée que chez les patients non infectés (26 % contre 4,5 %) [79]. Un antécédent d'IRA est un facteur de risque d'apparition ultérieure d'une maladie rénale chronique (MRC) et de complications cardio-vasculaires [80-81].

Le risque de MRC (définie par un DFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> pendant plus de trois mois) est également augmenté au cours de l'infection et concerne 4 à 8 % des patients [82]. Les principaux facteurs de risque de MRC sont : l'âge, l'origine ethnique (africaine ou antillaise), les co-infections virales, ainsi que des critères liés au contrôle de l'infection à VIH. La

présence de certains polymorphismes du gène MYH9 semble un facteur de risque d'évolution péjorative de la fonction rénale dans la population afro-américaine [83].

### **Impact cardio-vasculaire de la maladie rénale chronique au cours de l'infection par le VIH**

Les complications métaboliques telles que l'athérosclérose, l'hypertension artérielle, le diabète et la dyslipidémie observées chez les patients infectés par le VIH retentissent sur la fonction rénale. De même, la MRC est un facteur important de risque cardio-vasculaire dans la population générale (jusqu'à 20 à 50 fois le risque d'un sujet ayant une fonction rénale normale), et dans la population VIH [84]. Dans une étude récente dans le contexte VIH, la baisse du débit de filtration glomérulaire (inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et l'existence d'une albuminurie étaient fortement associées à une augmentation du risque cardio-vasculaire [85]. Ces données impliquent d'inclure dans le suivi de tous les patients, et non uniquement chez les patients recevant du ténofovir, une surveillance régulière de la clairance de la créatinine et de la protéinurie (Alb).

### **Atteintes rénales liées aux traitements antirétroviraux**

Les antirétroviraux sont peu fréquemment responsables d'anomalies rénales. La MRC préexistante est toujours un facteur de risque majeur de toxicité des médicaments.

Parmi les antirétroviraux les plus utilisés actuellement, c'est essentiellement le ténofovir qui mérite une attention particulière. Plusieurs types de conséquences sont rapportés.

- D'une part une atteinte tubulaire. Des cas rapportés font état de syndromes de Fanconi apparus après plusieurs mois de traitement par le ténofovir. Ces atteintes seraient favorisées par l'association à d'autres molécules antirétrovirales comme la didanosine et évoluent généralement favorablement après l'arrêt du ténofovir [89].

- Enfin une atteinte glomérulaire suggérée. Si, dans les essais cliniques au long cours, la tolérance rénale du ténofovir est globalement bonne, les résultats de la cohorte suisse suggèrent que l'utilisation du ténofovir est associée au cours du temps à une réduction faible du débit de filtration glomérulaire (réduction de 10 mL/min selon l'équation de Cockcroft) [86]. Les facteurs de risque indépendamment associés à cette diminution de la fonction rénale sont : outre le ténofovir, un diabète associé, une fonction rénale initiale perturbée, l'utilisation d'un IP boosté. Dans la cohorte EuroSIDA, le taux brut d'insuffisance rénale (défini soit par un débit de filtration glomérulaire estimé par la formule de Cockcroft < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> avec un débit > 60 à J0, soit par une diminution de plus de 25 % si le débit était < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> à J0) augmente en fonction de l'exposition cumulée au ténofovir, à l'indinavir/r et à l'atazanavir/r [87]. De même, dans l'essai ACTG 5202A, on observe une altération plus marquée de la fonction rénale dans le groupe de patients recevant l'association de ténofovir à de l'atazanavir/r [88].

Au total, le vieillissement des patients, l'utilisation prolongée du ténofovir par ailleurs tout à fait bien toléré au plan métabolique justifient une surveillance régulière de la fonction rénale.

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, antinéoplasiques).

### **HIVAN (HIV associated nephropathy)**

Il s'agit d'un syndrome néphrotique d'installation brutale avec insuffisance rénale rapidement progressive évoluant vers le stade terminal en quelques mois. Elle survient essentiellement chez les sujets d'origine africaine/antillaise et constitue la 3<sup>e</sup> cause d'insuffisance rénale chronique. Le traitement repose sur l'instauration rapide du traitement antirétroviral quel que soit le niveau des lymphocytes CD4 et de la charge virale. Si celle-ci ne suffit pas à faire disparaître la protéinurie, un traitement par IEC ou par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) pourra être associé de même qu'une courte corticothérapie.

## **Insuffisance rénale chronique et greffe rénale**

La présence d'une MRC conduit souvent à diminuer de façon non justifiée la posologie de certains médicaments et à éviter certains autres par peur d'une intolérance rénale conduisant les patients infectés dialysés à recevoir souvent un traitement antirétroviral non optimal [90]. L'indélectabilité de la charge virale doit être l'objectif du traitement ARV pour tout patient VIH, même dialysé.

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 doit être envisagée et encouragée chez des patients suivis régulièrement et ayant une infection virale contrôlée avec un niveau de lymphocytes CD4 > 200/mm<sup>3</sup>. Les résultats récents montrent une survie des greffons et des patients comparable à celle de patients non infectés par le VIH à un an, mais au prix d'épisodes de rejet plus fréquents et plus graves [91]. La transplantation requiert une prise en charge multidisciplinaire compte tenu des interactions possibles entre antirétroviraux et immunosuppresseurs.

## **Autres complications**

### **Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)**

La prévalence de l'HTAP au cours de l'infection VIH est de 0,50 % et sa prévalence actuelle n'a pas été modifiée depuis l'avènement du traitement antirétroviral [92]. Elle est de l'ordre de 2 à 3 fois plus fréquente que dans la population générale. Comme dans celle-ci, l'incidence est plus élevée chez les femmes et les usagers de drogue par voie intraveineuse. Dans la base hospitalière française, le risque d'hypertension artérielle pulmonaire primitive est associé à l'immunodépression (Sida et CD4), mais il reste également très augmenté chez les patients ayant un taux de CD4 > 500/mm<sup>3</sup> (38 pour 100 000 patients-années) par rapport à la population générale. Aucun effet préventif du traitement antirétroviral n'a été mis en évidence.

La physiopathologie de l'HTAP associée au VIH reste complexe (rôle du VIH, des cytokines, endothéline, système HLA, HHV-8 [93]). Le rôle direct du VIH dans l'HTAP n'a jamais été démontré. Aucune différence clinique, histologique et hémodynamique n'a été retrouvée entre les patients infectés ou non par le VIH présentant une HTAP primaire.

Le premier symptôme de l'HTAP est la dyspnée, ainsi, toute dyspnée doit inciter à réaliser un bilan minimal comprenant une radiographie pulmonaire, des gaz du sang, une échocardiographie. L'augmentation des pressions pulmonaires (mesure Doppler de la vitesse maximale du flux tricuspide) doit faire réaliser un cathétérisme cardiaque droit confirmant l'HTAP et l'origine précapillaire en l'absence de dysfonction du ventricule gauche. La prise en charge diagnostique et thérapeutique devra être réalisée dans un centre spécialisé.

### **Toxicité mitochondriale**

La toxicité mitochondriale des ARV est surtout due aux INTI. Les formes les plus graves comme l'acidose lactique sont devenues rares avec les nouveaux INTI, mais doivent être connues en raison d'une susceptibilité individuelle les rendant toujours possibles (tableau 11). La prise en charge impose l'arrêt du ou des INTI impliqués et leur remplacement; les formes graves impliquent l'hospitalisation en urgence.

#### **Facteurs de risque de toxicité mitochondriale**

- Toxicités mitochondriales des INTI : d4T-ddl > AZT > TDF, 3TC/FTC, ABC
- Association TDF-ddl (maintenant contre-indiquée)
- Association ribavirine avec ddl ou d4T (également contre-indiquée)
- Femme
- Grossesse (3<sup>e</sup> trimestre)
- Obésité
- Immunodépression profonde (passée ou actuelle)

**Tableau 11. Symptômes et atteintes viscérales de la toxicité mitochondriale**

Toxicité mitochondriale : syndromes généraux	
<i>Hyperlactatémie symptomatique</i> – Asthénie, fatigabilité musculaire, amaigrissement – Lactatémie contrôlée > 2,5 mM/L	
<i>Acidose lactique :</i> – Dyspnée, troubles digestifs puis défaillance multiviscérale (rein, foie, détresse respiratoire) – Lactatémie > 5 mM/L, pH < 7,35	
Toxicité d'organe	INTI impliqué(s)
Neuropathie	d4T, ddi
Pancréatite	d4T, ddi
Myopathie	AZT
Lipoatrophie	d4T, AZT
Tubulopathie	TDF
Anémie	AZT

### ***Vieillesse prématuré***

Comme évoqué dans plusieurs paragraphes de ce chapitre, les patients infectés par le VIH présentent, plus précocement que la population générale, un certain nombre de comorbidités classiquement associées au vieillissement : risque cardio-vasculaire et infarctus du myocarde, hypertension artérielle, ostéoporose, diabète, dyslipidémies, troubles neuro-cognitifs, atteinte rénale et hépatique, cancers non classant Sida. En outre, ces comorbidités sont fréquemment associées chez le même patient. Plusieurs données suggèrent chez les patients infectés par le VIH un vieillissement prématuré avec une avance de 10-15 ans de la survenue des signes de vieillissement par rapport à leur âge biologique.

### ***Physiopathologie***

Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer ce phénotype : le VIH, l'immuno-sénescence et le traitement ARV. L'infection induit un état inflammatoire de bas grade, même lorsqu'elle est contrôlée, comme en atteste l'augmentation des taux circulants de marqueurs inflammatoires comme la CRP et l'IL6. Cet état inflammatoire systémique pourrait induire une dysfonction endothéliale participant au risque cardio-vasculaire. L'infection des macrophages présents dans certains tissus et constituant des réservoirs du VIH pourrait également altérer par proximité les fonctions tissulaires (cerveau, foie, os, tissu adipeux). De plus, la déplétion immunitaire même modérée est associée à un risque augmenté de survenue des comorbidités non classantes Sida, en particulier les cancers. Chez les patients infectés depuis longtemps, l'activation immune continue peut aboutir plus rapidement que dans la population générale à un épuisement de l'immunité conduisant à une immuno-sénescence. Enfin, certaines molécules antirétrovirales capables d'induire un stress oxydant ou de permettre l'accumulation de la protéine de sénescence, la prélimine A, conduiraient à un état de sénescence cellulaire.

Enfin, le vieillissement est accéléré par des facteurs modifiables : tabagisme, sédentarité, régime mal équilibré.

### ***Que proposer ?***

Le rôle bien établi de l'infection VIH dans la survenue des comorbidités observées chez les patients conduit à recommander une prise en charge précoce de l'infection de façon à réduire la sévérité de l'infection initiale et la constitution des réservoirs, et à rétablir une immunité satisfaisante ( $CD4 > 500$  cellules/mm<sup>3</sup>). Les molécules antirétrovirales utilisées doivent prendre en compte le profil personnel et les antécédents du patient. La modification de règles hygiéno-diététiques est essentielle, ainsi que la prise en charge des pathologies associées : troubles métaboliques, hypertension, co-infection VHC/VHB.

### *L'âge aggrave le VIH*

L'infection VIH chez le patient âgé présente des caractéristiques différentes. Alors que le contrôle virologique est satisfaisant, du fait d'une meilleure observance, le contrôle immunologique est moins bon que chez les patients plus jeunes. De plus, les patients âgés sont souvent diagnostiqués plus tardivement devant la non-reconnaissance des symptômes ou la méconnaissance de l'infection VIH dans cette population et ont des CD4 plus bas au diagnostic, et un niveau de CD4 restants plus bas sous traitement.

### Points forts

- La survie prolongée des patients infectés par le VIH impose l'évaluation régulière des comorbidités : complications cardio-vasculaires et métaboliques, hépatiques, rénales, osseuses, neurologiques, tumorales, toutes ces manifestations étant plus fréquentes chez les patients infectés par le VIH que dans la population générale. Un déficit en vitamine D est très fréquent dans cette population.
- Le tabagisme, plus fréquent chez les patients infectés par le VIH, est un facteur de risque important.
- Les patients présentant une hépatite chronique virale C et/ou B ont un risque plus élevé d'hépatotoxicité médicamenteuse.
- L'infection VIH semble accélérer le vieillissement.
- L'activation immune persistante, même lorsque la charge virale est contrôlée, et l'inflammation chronique sont considérées comme des facteurs favorisant la plupart des complications observées au cours de l'infection.
- Les anomalies lipidiques sont moins fréquentes avec l'utilisation des INTI non thymidiniques et des IP plus récents. Les nouvelles classes thérapeutiques, inhibiteurs d'intégrase et du CCR5, présentent un profil de tolérance métabolique favorable à court et moyen termes.

### Le groupe d'experts recommande :

- une vigilance particulière chez les patients de plus de 50 ans, compte tenu de l'accumulation des complications de l'infection et des traitements. La survenue des comorbidités est plus précoce que dans la population générale (BIb);
- une synthèse annuelle dans une structure spécialisée pour réaliser un bilan adapté aux différents risques. Cette structure doit permettre le recours à l'ensemble des consultations spécialisées nécessaires (AIIb);
- la recherche systématique d'un dysfonctionnement neuro-cognitif, chez les 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;
- la prévention et la prise en charge des complications métaboliques, lipidiques ou glucidiques, passant par l'éducation hygiéno-diététique et l'aide au sevrage tabagique, la modification du traitement antirétroviral et un traitement spécifique hypolipémiant ou agissant sur le métabolisme glucidique si nécessaire (AIIb);
- la recherche et la compensation d'une carence en vitamine D (BIb);
- la recherche d'une ostéoporose par ostéodensitométrie, chez les patients présentant un facteur de risque classique, mais aussi chez les hommes de plus de 60 ans, ou de moins de 60 ans s'ils ont un IMC bas ou un nadir de CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup> (AIIb);
- l'évaluation de l'impact à court et moyen termes des associations antirétrovirales actuelles sur les complications et comorbidités (B);
- l'accès aux programmes de transplantation des patients infectés par le VIH dialysés ou présentant une cirrhose et ayant une charge virale contrôlée (B).

## BIBLIOGRAPHIE

1. 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 (2) : 292-298.
2. C. KATLAMA, VALANTIN MA, ALGARTE-GÉNIN M et al. Efficacy of darunavir/ritonavir as single-drug maintenance therapy in patients with HIV-1 viral suppression : a randomized open-label non-inferiority trial, MONOI-ANRS 136. IAS Cape Town, 2009. Abstract WELBB102.
3. 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 (16) : 2043-2050.
4. TEBAS P, ZHANG J, HAFNER R et al. Peripheral and visceral fat changes following a treatment switch to a non-thymidine analogue or a nucleoside-sparing regimen in HIV-infected subjects with peripheral lipodystrophy : results of ACTG A5110. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 63 (5) : 998-1005.
5. 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, 9 (8) : 625-635.
6. ARRBAS JR, HORBAN A, GERSTOFT J et al. The MONET trial : darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/mL. *AIDS*, 2010, 24 (2) : 223-230.
7. 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.
8. VALANTIN MA, AUBRON-OLIVIER C, GHOSN J et al. Polylactic acid implants (New-FillP) to correct facial lipodystrophy in HIV-infected patients : results of an open-label study. (VEGA). *AIDS*, 2003, 17 : 2471-2478.
9. BUGGE H, NEGAARD A, SKEIE L. Hyaluronic acid treatment of facial fat atrophy in HIV-positive patients. *HIV Med*, 2007, 8 (8) : 475-482.
10. SKEIE L, BUGGE H, NEGAARD A. Large particle hyaluronic acid for the treatment of facial lipodystrophy in HIV-positive patients : 3-year follow-up study. *HIV Medicine*, 2010, 11 (3) : 170-177.
11. CARBONNEL E, MOLE B, KAZATCHKINE M. Long-term safety and efficacy of Eutrophil for treatment of HIV-associated facial lipodystrophy. *Antivir Ther*, 2006, 11 : L60. Abstract 99.
12. SILVERS SL, EVIATAR JA, ECHAVEZ M. "Prospective open label 18-month trial of Radiesse for facial soft tissue augmentation in patients with HIV-associated lipodystrophy : One year durability". *Plast Reconstructive Surg*, 2006, 118 (3 Suppl) : 34S-45S.
13. MOLE B. Lasting treatment of facial HIV and non HIV lipodystrophies through the use of SAM GoreTex malar implants and polyacrylamide hydrogel filler Eutrophil. About 90 consecutive cases. *Ann Chir Plast Esthet*, 2006, 51 : 129-141.
14. ORLANDO G, GUARALDI G, PEDONE A et al. Effectiveness and durability of polyacrylamide hydrogel injections for treating HIV-related facial lipodystrophy : Abstract 44, 7th Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, Dublin, 2005.
15. 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 (1) : 67-76.
16. MCCOMSEY G, KITCH D, DAAR E et al. Bone and limb fat outcomes of ACTG A5224s, a substudy of ACTG A5202 : a prospective, randomized, partially blinded phase iii trial of ABC/3TC or TDF/FTC with EFV or ATV/r for initial treatment of HIV-1 infection. CROI 2010. Abstract 106LB.
17. ERON JJ, YOUNG B, COOPER DA et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2) : two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet*, 2010, 375 (9712) : 396-407.
18. 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, 57 (23) : 2359-2370.
19. 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 (7) : 420-426.
20. LEWDEN C, MAY T, ROSENTHAL E et al. Changes in causes of death among adults infected by the HIV between 2000 and 2005. The "Mortalité 2000 & 2005" surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008, 48 (5) : 590-598.
21. LANG S, MARY-KRAUSE M, COTTE L et al. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. *AIDS*, 2010, 24 (8) : 1228-1230.
22. MC CORD J, JNEID H, HOLLENDER JE et al. Management of cocaine-associated chest pain and myocardial infarction. *Circulation*, 2008, 117 : 1897-1907.

23. COSTAGLIOLA D, LANG S, MARY-KRAUSE M et al. Abacavir and cardiovascular risk : reviewing the evidence. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2010, 7 (3) : 127-133.
24. WORM W, SABIN C, WEBER R et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes : The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) study. *J Infect Dis*, 2010, 201 : 318-330.
- 24 bis LANG S, MSC, MARY-KRAUSE M, COTTE L et al. Impact of Individual Antiretroviral Drugs on the Risk of Myocardial Infarction in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. A Case-Control Study Nested Within the French Hospital Database on HIV ANRS Cohort CO4. *Arch Intern Med*. 2010;170(14):1228-1238
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 (22) : 2283-2296.
26. ROSS AC, RIZK N, O'RIORDAN MA et al. Relationship between inflammatory markers, endothelial activation markers, and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2009, 49 (7) : 1119-1127.
27. GRUNFELD C, DELANEY JA, WANKE C et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection : carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study. *AIDS*, 2009, 23 (14) : 1841-1849.
28. CHOI AJ, LI Y, DEEKS SG et al. Association between kidney function and albuminuria with cardiovascular events in HIV-infected persons. *Circulation*, 2010, 121 (5) : 651-658.
29. MANCIA G, DE BACKER G, DOMINICZAK A et al. Management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension : The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 2007, 25 (6) : 1105-1187.
30. MANCIA G, LAURENT S, AGABITI-ROSEI E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management : a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*, 2009, 18 (6) : 308-347.
31. V SORIANO, S KÖPPE, H MINGRONE et al. Prospective comparison of nevirapine and atazanavir/ritonavir both combined with tenofovir DF/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1 infected patients : ARTEN study week 48 results. 5th IAS 2009.
32. LAZZARIN A, CAMPBELL T, CLOTET B et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2 : 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2007, 370 : 39-48.
33. LENNOX JL, DEJESUS E, LAZZARIN A et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection : a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 2009, 374 : 796-806.
34. LENNOX JL, DEJESUS E, BERGER DS et al. Raltegravir versus efavirenz regimens in treatment-naïve HIV-1-infected patients : 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010 Apr 15.
35. 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.
36. DE WIT S, SABIN CA, WEBER R et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients : the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) study. *Diabetes Care* 2008, 31 (6) : 1224-1229.
37. LEDERGERBER B, FURRER H, RICKENBACH M et al. Factors associated with the incidence of type 2 diabetes mellitus in HIV-infected participants in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis*, 2007, 45 (1) : 111-119.
38. BROWN TT, COLE SR, LI X et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med*, 2005, 165 (21) : 2541.
39. GRUNDY SM, CLEEMAN JJ, DANIELS SR et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome : an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 2005, 112 (17) : 2735-2752.
40. SAMARAS K, WAND H, LAW M et al. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III criteria : associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and [corrected] hypoadiponectinemia. *Diabetes Care*, 2007, 30 (1) : 113-119.
41. ALBERTI KG, ZIMMET P, SHAW J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – A new worldwide definition. *Lancet*, 2005, 366 : 1059-1062.

42. 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.
43. AFSSAPS et Haute Autorité de santé. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (actualisation) : recommandations. Novembre 2006.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. GUARALDI G, SQUILLACE N, STENTARELLI C et al. Nonalcoholic fatty liver disease in HIV-infected patients referred to a metabolic clinic : prevalence, characteristics, and predictors. *Clin Infect Dis*, 2008, 47 (2) : 250-257.
48. RODRÍGUEZ-TORRES M, GOVINDARAJAN S, SOLÁ R et al. Hepatic steatosis in HIV/HCV co-infected patients : correlates, efficacy and outcomes of anti-HCV therapy : a paired liver biopsy study. *J Hepatol*, 2008, 48 (5) : 756-764.
49. 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.
50. SORIANO V, PUOTI M, GARCIA-GASCO P et al. Liver toxicity of antiretroviral drugs. *AIDS*, 2008, 22 : 1-13.
51. CAZANAVE C, DUPON M, LAVIGNOLLE-AURILLAC V et al. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients : prevalence and associated factors. *AIDS*, 2008, 22 : 395-402.
52. AMOROSA V, TEBAS P. Bone disease and HIV infection. *CID*, 2006, 42 : 108-114.
53. ARNSTEN JH, FREEMAN R, HOWARD AA et al. HIV infection and bone mineral density in middle-aged women. *CID*, 2006, 42 : 1014-1020.
54. BROWN TT, QAQISH RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis : a metaanalytic review. *AIDS*, 2006, 20 : 2165-2174.
55. MARY-KRAUSE M, ENAME-MKOUMAZOK B, BENTATA M et al. Prevalence and risk factor of osteopenia and osteoporosis in HIV-1 infected men. 12th European AIDS Conference/EACS 2009.
56. CAZANAVE C, LAWSON-AYAYIC S, BARTHE N et al. Changes in bone mineral density : 2-year follow-up of the ANRS CO3 Aquitaine Cohort. 17th CROI 2010. Abstract 747.
57. DUVIVIER C, KOLTA S, ASSOUMOU L et al. Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infected naive patients. *AIDS*, 2009, 23 (7) : 817-824.
58. MCCOMSEY G, KITCH D, DAAR E et al. Bone and limb fat outcomes of ACTG A5224s, a substudy of ACTG A5202 : a prospective, randomized, partially blinded phase III trial of ABC/3TC or TDF/FTC with EFV or ATV/r for initial treatment of HIV-1 infection, 17th CROI 2010. Abstract 106LB.
59. 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 (7) : 913-918.
60. 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.
61. MORSE CG, MICAN JM, JONES EC et al. The incidence and natural history of osteonecrosis in HIV-infected adults. *Clin Infect Dis*, 2007, 44 : 739-748.
62. MARY-KRAUSE 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.
63. DAO C, PATEL P, PALS S et al. Assessment of vitamin D levels among HIV-infected persons in the study to understand the natural history of HIV/AIDS in the era of effective therapy : SUN Study. 17th CROI 2010. Abstract 750.
64. MUELLER N, FUX CA, LEDERGERBER B et al. High prevalence of severe vitamin D deficiency in combined antiretroviral therapy-naive and successfully treated Swiss HIV patients. *AIDS*, 2010, 24 (8) : 1127-1134.
65. BHASKARAN K, MUSSINI C, ANTINORI A, and Cascade collaboration. 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.
66. ANTINORI A, ARENDT G, BECKER JT et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*, 2007, 69 : 1789-1799.
67. BREW BJ, CROWE SM, LANDAY A et al. Neurodegeneration and ageing in the HAART Era. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2009, 4 : 163-174.
68. BONNET F, AMIEVA H, BRUYAND M, and the ANRS CO3 Aquitaine Cohort. High prevalence of mild neurocognitive disorders in HIV-infected patients, ANRS CO3 Aquitaine Cohort. 16th CROI 2009. Abstract 474.

69. VASSALLO M, HARVEY LANGTON A, MALANDAIN G, and the Neuradapt Study Group. The neuradapt study : clinical, radiological, and immunovirological findings in patients with HIV-associated neurocognitive disorders. 17th CROI 2010. Abstract 400.
70. ROBERTSON KR, SMURZYNSKI M, PARSONS TD et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS*, 2007, 21 : 1915-1921.
- 70 bis SACKTOR NC, WONG M, NAKASUJJAC N, et al. The International HIV Dementia Scale : a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS* 2005, 19:1367-1374
71. CANESTRI A, LESCURE FX, JAUREGUBERRY S et al. Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2010, 50 (5) : 773-778.
72. PRICE RW, SPUDICH S. Antiretroviral therapy and central nervous system HIV type 1 infection. *J Infect Dis*, 2008, 197 : S294-S306.
73. CYSIQUE LA, BREW BJ. Neuropsychological functioning and antiretroviral treatment in HIV/AIDS : a review. *Neuropsychol Rev*, 2009, 19 (2) : 169-185.
74. LETENDRE S, FITZ-SIMMONS C, ELLIS RJ et al. for the CHARTER Group. Correlates of CSF viral loads in 1221 volunteers of the CHARTER Cohort. 17th CROI 2010. Abstract 172.
75. CYSIQUE LA, VAIDA F, LETENDRE S et al. Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy. *Neurology*, 2009, 73 (5) : 342-348.
76. MARRA CM, ZHAO Y, CLIFFORD DB et al, for the AIDS Clinical Trials Group 736 Study Team. Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. *AIDS*, 2009, 23 : 1359-1366.
- 76 bis ROBINSON-PAPP J, SIMPSON DM. Neuromuscular diseases associated with HIV-1 infection. *Muscle Nerve*. 2009 Dec;40(6) :1043-53
- 77 LICHTENSTEIN KA, ARMON C, BARON A, et al. Modification of the incidence of drug-associated symmetrical peripheral neuropathy by host and disease factors in the HIV outpatient study cohort. *Clin Infect Dis*. 2005, 40 :148-157
- 77 bis ELLIS RJ, MARQUIE-BECK J, DELANEY P, et al. Human immunodeficiency virus protease inhibitors and risk for peripheral neuropathy. *Ann Neurol*. 2008 Nov;64(5) :566-72.
- 78 ESTANISLAO LB, MORGELLO S, SIMPSON DM. Peripheral neuropathies associated with HIV and hepatitis C co-infection : a review. *AIDS* 2005, 19 Suppl 3 :S135-139.
79. 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 (4) : 561-565.
80. LO LJ, GO AS, CHERTOW GM et al. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2009, 76 (8) : 893-899.
81. COCA SG, YUSUF B, SHLIPAK MG et al. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury : a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 2009, 53 (6) : 961-973.
82. WINSTON JA. HIV and CKD epidemiology. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2010, 17 (1) : 19-25.
83. NÚÑEZ M, SARAN AM, FREEDMAN BL et al. Gene-gene and gene-environment interactions in HIV-associated nephropathy : A focus on the MYH9 nephropathy susceptibility gene. *Adv Chronic Kidney Dis*, 201, 17 (1) : 44-51.
84. GEORGE E, LUCAS GM, NADKARNI GN et al. Kidney function and the risk of cardiovascular events in HIV-1-infected patients. *AIDS*, 2010, 24 (3) : 387-394.
85. CHOI AI, LI Y, DEEKS SG et al. Association between kidney function and albuminuria with cardiovascular events in HIV-infected persons. *Circulation*, 2010, 121 (5) : 651-658.
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 Acquir Immune Defic Syndr*, 2008, 47 : 74-78.
87. KIRK O, MOCROFT A, REISS P et al. Chronic kidney disease and exposure to ART in a large cohort with long-term follow-up : the EuroSIDA Study. 17th CROI 2010. Abstract 107LB.
88. DAAR E TIERNEY C, FISCHL M et al. ACTG 5202 : Final results of ABC/3TC or TDF/FTC with either EFV or ATV/r in treatment-naïve HIV-infected patients. 17th CROI 2010. Abstract 59LB.
89. ZIMMERMANN AE, PIZZOFERRATO T, BEDFORD J et al. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease : a case of multiple drug interactions. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 42 : 283-290.
90. TOURRET J, TOSTIVINT I, TÉZENAS DU MONTCEL S et al. Antiretroviral drug dosing errors in HIV-infected patients undergoing hemodialysis. *Clin Infect Dis*, 2007, 45 (6) : 779-784.
91. REESE PP, BLUMBERG EA, BLOOM RD. Kidney transplantation in patients with HIV infection. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2010, 17 (1) : 94-101.
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. 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.

## Annexe. Une batterie courte de dépistage des troubles cognitifs

**Épreuve des 5 mots** (Dubois B, Touchon J, Portet F et al. Presse Med 2002, 31, 1696-99)

L'épreuve des 5 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 5 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 5 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'indication est habituellement observée en cas d'atteinte sous-corticale*).

Consignes
<p><b>1. Montrer la liste</b> 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. » <b>Musée Limonade Sauterelle Passoire Camion</b></p>
<p><b>2. Interroger le patient</b> « 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 ? »</p>
<p><b>3. Retourner la liste et interroger à nouveau le patient</b> « Pouvez-vous me redonner les mots que vous venez de lire ? »</p>
<p><b>4. Pour les mots non rappelés et seulement ceux-ci demander :</b> « Quel était le nom de ..... ? » en fournissant l'indice correspondant.</p>
<p><b>5. Compter le nombre de bonnes réponses = score d'apprentissage</b> Si score = 5 l'enregistrement a été effectif, passer à l'étape 6 Si score &lt; 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.</p>
<p><b>6. Poursuivre la consultation médicale et faire d'autres tests</b> Le but est de détourner l'attention du patient pendant 3 à 5 minutes. Par exemple, en explorant ses capacités visuo-constructives ou son orientation temporo-spatiale.</p>
<p><b>7. Interroger à nouveau le patient :</b> « 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.</p>
<p><b>8. Compter le nombre de bonnes réponses = score de rappel différé</b></p>

**Dessin de l'horloge** (version du GRECO, accessible à partir du site de la Société française de neurologie ([www.sf-neuro.org](http://www.sf-neuro.org))).

Le test de l'horloge est un test simple et utile pour dépister les atteintes visuospatiales et étudier les fonctions exécutives. Ce test est très bien accepté par les patients. Il est facile d'exécution et rapide (2 min).

Consignes de passation : L'examineur présente au sujet une feuille sur laquelle un cercle d'environ 10 cm est dessiné (l'examineur peut aussi demander au sujet de dessiner lui-même le cadran). Puis il lui dit : «Ce cercle représente le cadran d'une horloge (ou d'une montre). Il manque les chiffres indiquant les heures, à vous de les disposer sur le cadran.» Ensuite : «Représentez-moi une heure précise [4 heures moins 20 (15 h 40) habituellement].» Ne pas préciser qu'il faut dessiner les aiguilles. Il n'y a pas de temps limite : le sujet doit s'abstenir de regarder sa montre ou une pendule.

Cotation : Plusieurs cotations existent. La cotation sur 7 est la plus simple et la plus opérationnelle.

Les chiffres de 1 à 12 sont présents /1

Les chiffres sont placés dans le bon ordre /1

Les chiffres sont bien positionnés /1

Les deux aiguilles sont dessinées /1

L'aiguille indiquant l'heure est bien positionnée /1

L'aiguille indiquant les minutes est bien positionnée /1

Les tailles différentes des deux aiguilles sont respectées et exactes /1

### **Batterie rapide d'efficiences frontale (BREF, cf. p. suivante)**

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 scolarisés au moins jusqu'au niveau du collège, un score < 16 peut être considéré comme pathologique ; le cut-off est < 15 pour des patients de niveau inférieur.

Test	Cotation
<p><b>1. Similitudes (conceptualisation)</b></p> <p>«<i>En quoi se ressemblent :</i>  <i>une banane et une orange</i>  <i>une table et une chaise</i>  <i>une tulipe, une rose et une marguerite</i>»</p> <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 : «<i>La banane et aussi l'orange sont des fruits.</i>» N'attribuez cependant aucun point pour la réponse. N'aidez pas avec les items suivants.</p>	<p>Nombre de réponses correctes :  ____ </p>
<p><b>2. Fluence verbale (flexibilité mentale)</b></p> <p>«<i>Dites-moi autant de mots que possible qui commencent par la lettre s, sauf des prénoms ou des noms propres.</i>»</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 : «<i>par exemple, serpent.</i>» Si le patient ne répond pas pendant 10 secondes, faites-lui une autre suggestion et dites : «<i>N'importe quel mot qui commence par la lettre s.</i>»</p>	<p>0 = moins de 3 mots                      1 = 3 à 5 mots                      2 = 6 à 9 mots</p>
<p><b>3. Séquence motrice de Luria (programmation)</b></p> <p>«<i>Regardez exactement ce que je fais.</i>»</p> <p>L'examinateur est assis devant le patient et il fait seul trois fois la séquence «Poing – bord de main – paume» de la main gauche.</p> <p>«<i>Faites la même chose de la main droite d'abord avec moi puis tout seul.</i>»</p> <p>L'examinateur fait la série avec le patient trois fois et dit ensuite : «<i>Maintenant faites le tout seul.</i>»</p>	<p>0 = ne peut pas faire 3 séquences consécutives correctement, même avec l'aide de l'examinateur                      1 = échoue seul mais peut faire 3 séquences correctes à l'aide de l'examinateur                      2 = peut faire seul au moins 3 séquences consécutives correctement                      3 = peut faire seul 6 séquences consécutives correctement</p>
<p><b>4. Consignes conflictuelles (sensibilité à l'interférence)</b></p> <p>«<i>Tapez deux fois quand je tape une fois.</i>» Pour être sûr que le patient ait compris l'instruction, faites trois fois l'exercice : 1-1-1.</p> <p>«<i>Tapez une fois quand je tape deux fois.</i>» Pour être sûr que le patient ait compris l'instruction, faites trois fois l'exercice : 2-2-2.</p> <p>L'examinateur fait ensuite la série suivante : 1-1-2-1-2-2-1-1-2.</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><b>5. Go/No go (inhibition de comportement)</b></p> <p>«<i>Tapez une fois quand je tape une fois.</i>» Pour être sûr que le patient ait compris l'instruction, faites trois fois l'exercice : 1-1-1.</p> <p>«<i>Ne tapez pas quand je tape deux fois.</i>» Pour être sûr que le patient ait compris l'instruction, faites trois fois l'exercice : 2-2-2.</p> <p>L'examinateur fait ensuite la série suivante : 1-1-2-1-2-2-1-1-2.</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><b>6. Comportement d'utilisation (autonomie environnementale)</b></p> <p>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 proximité de celles du patient et touche les paumes des deux mains du patient pour voir s'il saisit sa main.</p> <p>Si le patient prend sa main, l'examinateur essaye de nouveau après avoir dit : «<i>Ne prenez pas mes mains cette fois-ci.</i>»</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><b>Total de la BREF :</b>  ____ </p>

# 8

## Procréation et infection par le VIH

### Introduction

La santé reproductive, de la contraception au désir de devenir parents, occupe une place importante dans les soins aux personnes infectées par le VIH. Des progrès spectaculaires ont été faits dans la prévention de la transmission mère-enfant du VIH et l'accès à l'assistance médicale à la procréation (AMP) pour les couples touchés par le VIH.

Malgré l'expérience croissante, qui conforte dans l'ensemble les orientations du rapport 2008, des questions difficiles continuent à se poser. D'une part, l'utilisation des antirétroviraux dans le contexte de la grossesse progresse plus rapidement que les connaissances sur leurs toxicités. D'autre part, on note des insuffisances d'accès aux soins et aux consultations préconceptionnelles notamment pour les personnes en situation de précarité.

Ce chapitre aborde successivement : le désir d'enfant et la préparation d'une grossesse avec la prise en charge préconceptionnelle et la place de l'assistance médicale à la procréation, le dépistage VIH dans le cadre de la procréation, l'interruption volontaire de grossesse, la prise en charge des femmes enceintes, la prévention de la transmission mère-enfant.

### Désir d'enfant

Avoir des enfants fait partie des aspirations légitimes de nombreux hommes et femmes infectés par le VIH. Dans l'enquête VESPA (ANRS EN12 VESPA), 33 % des femmes et 20 % des hommes hétérosexuels exprimaient un désir d'enfant.

Le désir d'enfant doit donc être abordé précocement dans le suivi d'une personne infectée par le VIH, afin de lui permettre de prendre des décisions présentes ou futures et de limiter les prises de risque par ignorance. Dès lors que l'individu ou le couple manifeste son intérêt pour une procréation, il doit recevoir des informations et conseils adaptés à sa situation, en vue de préserver la santé des deux membres du couple et du futur enfant, en proposant une consultation préconceptionnelle par une équipe gynécologique ou d'AMP impliquée dans le domaine de la procréation et VIH. La discussion doit aborder aussi bien les indications ou choix thérapeutiques que les modalités de la conception.

Un objectif fondamental est la prévention de la transmission sexuelle au sein du couple. Selon le membre du couple (ou les deux) infecté par le VIH, plusieurs approches sont possibles. L'AMP ou la procréation naturelle peuvent être discutées en fonction de l'évaluation : a) des risques de transmission du VIH, b) de la fertilité, c) des méthodes de protection utilisées par 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 reste en 2010 la méthode de référence assurant une sécurité maximale.

Ainsi, les deux circonstances 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 infertilité de l'un ou des deux membres du couple.

## **Données actuelles**

### ***Données épidémiologiques sur la transmission sexuelle et procréation***

Quelques équipes ont rapporté l'absence de transmission virale au sein de couples ayant eu recours à des rapports non protégés dans des conditions précises : traitement antirétroviral pris avec une observance parfaite, charge virale plasmatique indétectable depuis plus de 6 mois et absence de toute autre infection sexuellement transmissible. Dans une méta-analyse portant sur 291 personnes-années de suivi, il n'y a eu aucun cas de contamination du partenaire lorsque le patient traité avait une charge virale < 400 copies/mL [1]. L'intervalle de confiance à 97,5 % était de 0 à 1,27 pour 100 personnes-années. Ainsi, si on considère une moyenne de 100 rapports non protégés par an, la limite supérieure de l'intervalle de confiance est de 1 pour 7 900 actes sexuels. Ces données renforcent la notion que le risque de transmission est faible lorsque la réplication virale est contrôlée, sans permettre de chiffrer avec précision ce risque.

### ***Données virologiques***

L'étude de la présence du virus dans les voies génitales offre un autre éclairage sur la prévention, qu'il s'agisse de l'utilisation de l'AMP ou des traitements antirétroviraux comme prévention («TasP»).

Le VIH est retrouvé dans le sperme 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. Si de rares publications ont retrouvé du VIH ou son génome dans le spermatozoïde, la possibilité d'une infection des spermatozoïdes par le VIH semble très improbable au vu des données biologiques et épidémiologiques.

La détection d'ARN-VIH dans le liquide séminal est positive chez 90 % des hommes non traités, à des niveaux compris entre 50 et 10<sup>7</sup> copies/mL. Cette charge virale séminale peut varier chez un même individu. 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, avec un délai par rapport à l'effet sur la charge virale plasmatique. Des discordances sont parfois observées, la charge virale séminale pouvant demeurer positive plusieurs mois après être devenue indétectable dans le sang [2]. La plupart des études publiées rapportent, chez des hommes traités ayant une charge virale plasmatique indétectable, une charge virale séminale persistante dans 4 à 8 % des cas. Une hypothèse est une réplication locale persistante dans le compartiment génital. Ce phénomène pourrait être favorisé par la diffusion faible de certains antirétroviraux, notamment l'amprénavir, le lopinavir, le nelfinavir, le saquinavir, et l'énfuvirtide, alors que les inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques y compris le ténofovir et l'abacavir atteignent des concentrations optimales dans le tractus génital masculin (voir chapitre «Pharmacologie»). Une autre cause de charge virale séminale élevée est l'existence d'une infection bactérienne ou une inflammation, même quiescente, du tractus génital. Les données les plus récentes issues de l'étude du sperme dans le cadre de l'AMP indiquent que le phénomène de persistance du VIH dans le sperme chez des hommes ayant une charge virale plasmatique indétectable aurait pratiquement disparu avec les traitements actuels. En effet, une étude du centre Necker-Cochin portant sur une période de huit années (2002-2009) a évalué la fréquence de la détection de l'ARN-VIH dans le liquide séminal d'hommes sous multithérapie et dont la charge virale sanguine était < 50 copies/mL depuis au moins 6 mois. Dans cette étude, la prévalence des échantillons de sperme avec ARN-VIH positif était de 3,7 % (17/455) sur l'ensemble de la période, mais le fait marquant était que cette prévalence diminuait entre 2002 et 2005 (de 15 % à 1 %) et qu'aucun cas n'était observé depuis 2005 ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2$  test) [3]. Cette évolution pourrait être liée aux nouvelles molécules, en effet dans cette étude les trithérapies incluant uniquement des INTI étaient plus fréquentes après 2005 (19 % vs 10 %,  $p < 0,05$ ) ainsi que les trithérapies associant des INTI avec des IP (50 % vs 38 %,  $p < 0,05$ ). Ces données restent à confirmer dans d'autres populations et laboratoires.

### ***Données sur la fertilité***

Il faut rappeler que la fertilité de la femme diminue à partir de 35 ans. Par ailleurs, certains auteurs ont rapporté qu'un certain degré d'insuffisance ovarienne serait plus fréquent chez des femmes infectées par le VIH que dans la population générale de même âge [4], d'autres auteurs n'ayant pas retrouvé cette différence.

### ***Prise en charge préconceptionnelle de la femme infectée par le VIH***

L'éventualité d'une grossesse à venir n'est pas toujours explicite. Elle doit être prise en compte chez toute femme en âge de procréer, pour anticiper une prise en charge adaptée.

#### ***L'évaluation initiale comporte :***

- la situation médicale VIH : antécédents, état clinique et immunovirologique;
- les traitements antirétroviraux et leur historique (motifs de changements, intolérances, résistances);
- le statut VHC et VHB;
- le contexte de fertilité : antécédents gynécologiques et obstétricaux, notion d'infertilité connue du partenaire, âge de la femme;
- la situation de couple, la connaissance de la séropositivité par le conjoint, son statut sérologique.

#### ***Informations sur la grossesse***

Le praticien doit répondre aux questions du couple et l'informer que :

- 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 traitements antirétroviraux sont efficaces pour la prévention de la TME s'ils sont pris régulièrement; ils comportent des risques faibles mais réels d'effets indésirables pour la mère et son enfant;
- le suivi régulier de la mère tout au long de la grossesse ainsi que de son enfant pendant les premiers mois de vie est nécessaire pour prévenir la transmission à l'enfant, savoir si l'enfant est infecté ou non et surveiller la tolérance des antirétroviraux.

#### ***Choix des stratégies thérapeutiques***

Plusieurs situations thérapeutiques sont possibles au vu de la grossesse (voir paragraphe «Grossesse», p. 160), selon la situation de la femme :

- elle n'est pas traitée et ne nécessite pas de traitement pour elle-même : le traitement de la prévention de la transmission à l'enfant sera débuté en cours de grossesse;
- elle n'est pas traitée et doit commencer un traitement antirétroviral : il faut choisir des molécules les plus compatibles avec une grossesse et si possible s'assurer de la tolérance et de l'efficacité avant le début de la grossesse;
- elle est traitée, son traitement est efficace et compatible avec la grossesse : ce traitement doit être poursuivi;
- elle est traitée mais ses résultats ne sont pas optimaux (charge virale non contrôlée, CD4 < 200) : il faut évaluer les causes de l'échec (observance, résistances, sous-dosages, interactions...) et adapter le traitement;
- elle reçoit un traitement déconseillé lors d'une grossesse : on le remplacera par un traitement compatible avec la grossesse, sans compromettre son efficacité virologique et en fonction des antécédents et du profil de résistance.

#### ***Préparation de la grossesse***

Il est conseillé, comme pour toute femme, de vacciner contre la rubéole (sauf déficit immunitaire franc), contre l'hépatite B en cas de sérologies négatives, de prescrire une supplémentation en acide folique (0,4 mg/jour à débiter au moins 2 mois avant la conception

et à poursuivre jusqu'au 2<sup>e</sup> mois de grossesse) et d'encourager l'arrêt de l'usage de l'alcool, du tabac et autres drogues.

### ***Situations dans lesquelles une grossesse est déconseillée***

Comme pour toute femme porteuse d'une pathologie chronique, plutôt que des contre-indications formelles et définitives, il est parfois nécessaire de conseiller de différer la conception : maladie aiguë en cours (infection opportuniste ou autre), maladie chronique sévère surajoutée (cancer, insuffisance hépatique ou rénale, cardiopathie...), 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, situation sociale critique, usage de stupéfiants ou alcoolisme.

L'avis du médecin sera d'autant mieux entendu qu'il proposera un accompagnement d'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.

### ***Modalités de la conception***

La femme, et dans toute la mesure du possible son conjoint, doivent bénéficier d'une information complète sur les moyens d'éviter le risque de transmission virale au sein du couple. La méthode de choix est l'auto-insémination (voir description ci-dessous). En cas d'infertilité, ou d'impossibilité pour le couple de réaliser l'auto-insémination, une AMP peut être nécessaire.

### ***Prise en charge préconceptionnelle de l'homme infecté par le VIH***

L'explication la plus complète possible doit être donnée sur les différentes méthodes permettant de concevoir un enfant sans risque pour sa partenaire (AMP, accompagnement à la procréation naturelle).

Une évaluation de la fertilité (antécédents, clinique, spermogramme et autres examens si nécessaire) pourra être effectuée.

Certains laboratoires ayant l'expérience de rechercher la charge virale séminale envisagent de la proposer (hors nomenclature) à des hommes qui s'engagent dans une procréation naturelle. Il s'agit alors d'éviter une prise de risque en cas de réplication locale persistante. À l'inverse, un résultat négatif n'exclut pas une excrétion virale intermittente au moment de l'acte sexuel. Par conséquent, les experts ne recommandent pas dans l'état actuel des connaissances de généraliser ces tests hors du contexte de l'AMP.

Dans les cas particuliers où une pathologie grave évolutive (liée ou non au VIH) compromet le pronostic vital, il faut mettre en garde avec empathie le couple quant aux conséquences possibles pour l'enfant, comme ce doit être le cas pour d'autres pathologies.

Quant aux risques pour l'enfant, il n'existe pas de transmission verticale père-enfant du VIH. Les traitements actuels du VIH n'ont pas de retentissement connu sur la descendance.

### ***Le cas des hépatites virales : co-infections et procréation***

L'évaluation virologique et hépatique doit être faite avant la conception. Il faut tenir compte et informer des risques de transmission des virus d'hépatites dans le couple et de la mère à l'enfant, ainsi que des toxicités médicamenteuses, notamment de la ribavirine. Toutefois, la survenue d'une grossesse sous ribavirine (chez la femme ou l'homme) n'est pas un motif d'interruption médicale de grossesse. En cas d'infection par le VHB, il est nécessaire de vacciner le conjoint.

### ***Spécificités chez la femme***

En cas de 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. Un traitement

potentiellement curatif est envisageable avant la grossesse lorsque l'âge de la femme permet de retarder la procréation, 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).

En cas d'infection par le VHB, le traitement doit être choisi en concertation avec les hépatologues (car certains antirétroviraux sont actifs sur le VHB), selon l'existence d'une indication à traiter (par lamivudine et ténofovir) ou ne pas traiter le VHB.

### ***Spécificités chez l'homme***

Le VHC est retrouvé dans le liquide séminal d'environ 10 % des hommes infectés uniquement par le VHC et 25-30 % des hommes co-infectés par le VIH. 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). De même que pour le VIH, il n'y a pas de transmission VHC directe père-enfant. Chez l'homme, 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.

L'ADN du VHB est détectable dans le liquide séminal et l'infectiosité du sperme d'hommes porteurs du VHB est démontrée. Des travaux préliminaires ont rapporté l'intégration de séquences de l'ADN du VHB dans le génome des spermatozoïdes, avec une possibilité d'une transmission verticale à travers la lignée germinale à l'embryon rapportée par une équipe.

## **Assistance médicale à la procréation (AMP)**

L'AMP est possible en France pour les personnes infectées par le VIH depuis une décennie. Elle 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. L'AMP peut donc être indiquée, que le partenaire infecté soit l'homme ou la femme, ou si l'homme et la femme sont infectés.

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. Le taux de succès diminue nettement en fonction de l'âge de la femme, à partir de 35 ans. Au-delà de 38 ans, il est fréquent que l'AMP ne soit plus possible du fait d'une réserve ovarienne insuffisante [4, 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 à VIH et des éventuelles co-infections est satisfaisant. L'AMP est un parcours contraignant pour les couples infectés ou non par le VIH, même lorsqu'elle finit par être couronnée de succès [6].

### ***Données récentes***

#### ***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.

Dans les conditions cliniques d'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 ne retrouve qu'exceptionnellement du génome viral dans la population de spermatozoïdes sélectionnés. Aucune contamination d'enfant n'a été rapportée.

Lorsque la femme est infectée par le VIH, il n'a jamais été montré de risque de contamination de l'enfant *via* l'ovocyte. Le risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant après une AMP est donc celui de toute grossesse chez une femme infectée. À côté de cela, la toxicité mitochondriale des antirétroviraux pourrait s'exprimer dans les ovocytes. Cela pourrait être un des éléments en cause dans l'observation d'une réponse ovarienne diminuée après une stimulation pour FIV par rapport aux femmes non infectées.

### *État des pratiques en France et en Europe*

Les données françaises les plus récentes concernent l'année 2008 (source : Agence de la biomédecine). Il y a eu 896 tentatives d'AMP pour des couples dont un membre est infecté par le VIH, avec 135 enfants nés. Cela représente moins de 1 % des tentatives d'AMP en France. L'activité est globalement stable au cours des dernières années, avec une tendance à la diminution chez les hommes et l'augmentation chez les femmes infectées par le VIH, qui représentent désormais plus du tiers des cas. Les taux de grossesse sont moins bons lorsque la femme est infectée que lorsqu'il s'agit de l'homme. Par ailleurs, parmi les femmes enceintes incluses dans l'EPF, on note sur la période 2005-2009 que 95/2631, soit 3,6 %, ont eu recours à un traitement d'infertilité.

Le réseau CREaThe [7] a mené une étude à l'échelle européenne, incluant les centres français. Un total de 1036 couples dont l'homme était infecté par le VIH ont bénéficié jusqu'en 2003 de 3390 cycles d'AMP, majoritairement des inséminations intra-utérines. 533 grossesses pour lesquelles le résultat était connu ont abouti à la naissance de 463 enfants. Sous réserve de 7,1 % de pertues de vue, toutes les femmes (938) ont un test VIH négatif à plus de six mois de la dernière tentative d'AMP. Cette grande série a permis de montrer que le risque de contamination était de 0 (intervalle de confiance à 95 % : 0-0,09 %). Les données épidémiologiques suggèrent donc que le risque en AMP est inférieur à celui rapporté lors de rapports non protégés, sans pouvoir le prouver formellement.

### *Difficultés rencontrées en France*

L'AMP à risque viral VIH est proposée par 12 centres, à Strasbourg (SIHCUS/CMCO et hôpital civil), Besançon (Saint-Jacques), Lyon (hospices civils), Marseille (Institut de médecine de la reproduction et laboratoire Caparros-Giorgetti), Toulouse (hôpital Paule-de-Viguier), Nancy (maternité Adolphe-Pinard), Rennes (hôpital-Dieu), Bordeaux (maternité Pellegrin), Amiens (service gynécologie-obstétrique) et Paris (APHP hôpitaux Bichat, Cochin, Pitié-Salpêtrière). Toutefois, l'accès pour les femmes infectées n'est disponible à ce jour que dans 4 villes : Paris, Strasbourg, Rennes et Marseille. Les coordonnées des centres sont disponibles sur le site de l'Agence de la biomédecine ([www.agence-biomedecine.fr/uploads/document/PEGH\\_web.pdf](http://www.agence-biomedecine.fr/uploads/document/PEGH_web.pdf)).

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 4 à 18 mois selon les centres), mais sont comparables à ceux de l'AMP hors du contexte viral et comprennent la phase d'exploration du couple, voire la stabilisation de la situation clinique avant que tous les critères d'acceptabilité soient validés ou atteints. Dans un état des lieux réalisé par l'Agence de biomédecine, 90 % des couples reçus en consultation d'AMP en 2004 avaient bénéficié d'au moins une tentative d'AMP, mais l'enquête n'a pas été actualisée.

Quelques médecins évoquent encore une clause de conscience, éthiquement très contestable, pour récuser l'AMP chez ces couples. Les experts soulignent que cela ne doit pas mener à une discrimination et, en tout état de cause, ne doit pas empêcher leur prise en charge par l'institution.

## **Modalités d'AMP**

### *Bilan de fertilité*

Il doit être réalisé chez les deux partenaires en collaboration avec l'équipe d'AMP. Pour l'homme, il comporte un ou plusieurs spermogrammes, un examen clinique et parfois un bilan plus approfondi. Pour la femme, on évalue l'utérus et les trompes

(hystérosalpingographie, échographie, éventuellement hystérocopie et coelioscopie) et la réserve ovarienne (dosages sanguins hormonaux et échographie). Comme avant toute AMP, des sérologies sont demandées aux deux partenaires (syphilis, *Chlamydiae 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 et la plus fréquemment utilisée est l'insémination artificielle (IA), qui consiste à déposer les spermatozoïdes dans la cavité utérine (insémination intra-utérine, IU). Une stimulation ovarienne modérée peut être nécessaire. Les chances de succès sont d'environ 15-20 % par cycle. Les cycles peuvent être répétés tous les mois ou deux mois, jusqu'à un maximum de 6 cycles.

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 ovocytes 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.

En cas de sperme très déficient on propose la technique de FIV par micro-injection des spermatozoïdes (ICSI = *Intra-Cytoplasmic Sperm Injection*), ou plus récemment, dans certaines situations spécifiques, l'IMSI (*Intra-Cytoplasmic Morphological Sperm Injection*) ; un seul spermatozoïde est injecté dans chaque ovocyte. Les méthodes de FIV ou ICSI ne doivent pas être utilisées en dehors de certaines conditions d'infécondité.

Les embryons obtenus par FIV ou par ICSI sont transférés dans l'utérus après culture au laboratoire. Les chances de grossesse de la FIV et de l'ICSI sont de 25 à 35 % par cycle. On peut faire 2 ou 3 tentatives par an, sans compter les transferts d'embryons congelés. L'assurance-maladie prend en charge un maximum de 4 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.

#### *Conditions de l'AMP*

Le recours à l'AMP dans le contexte de l'infection à VIH impose les mêmes limites que pour un couple infertile. En effet, l'AMP n'est pas toujours possible, notamment du fait de l'âge de la femme ou de sa réserve ovarienne. De plus, elle n'est pas toujours couronnée de succès. Les protocoles sont contraignants pour la femme, que l'indication soit féminine ou masculine. L'éloignement des centres équipés pour l'AMP à risque viral vient augmenter ces contraintes. C'est souvent la répétition des cycles qui permettra d'obtenir la grossesse. Dans l'expérience des années récentes, en regroupant les diverses indications, plus d'un couple sur deux pris en charge dans un centre d'AMP aura un enfant.

La politique générale en AMP est de diminuer le risque de grossesses multiples entraînant une forte augmentation de toutes les pathologies périnatales. En comparaison avec les singletons, les jumeaux ont un taux de prématurité de 45 % vs 6 % et de grande prématurité (avant 32 semaines) de 6,3 % vs 1,4 %. Les taux sont encore plus élevés chez les femmes infectées par le VIH [8]. Afin d'éviter ce risque, chaque fois que cela est possible (femme de moins de 35 ans, au moins 2 embryons de qualité évolutive satisfaisante, pas de problème connu d'implantation embryonnaire), le transfert d'un embryon doit être privilégié, ce qui ne nuit pas aux résultats. Les embryons surnuméraires éventuels seront cryopréservés si leurs caractéristiques le permettent. Si le potentiel évolutif des embryons ne semble pas optimal, on procédera, avec l'accord du couple, au transfert de 2 embryons, voire dans des cas exceptionnels 3 embryons.

Conformément aux bonnes pratiques en AMP, les praticiens sont encouragés à mettre en œuvre un suivi des enfants et de leurs familles, afin d'évaluer les conséquences à long terme de l'AMP dans ces situations spécifiques et les couples sont encouragés à participer aux études épidémiologiques.

### **Prise en charge en cas d'anomalies extrêmes du sperme**

En cas d'oligospermie très sévère, 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.

Dans les cas extrêmes d'absence de spermatozoïde dans l'éjaculat, 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 [9] qui pourrait réduire le risque de façon très importante notamment associé à une technique de lavage du spermatozoïde sur goutte. Ce protocole de recherche clinique est actuellement en cours.

### **Recours au don de gamètes**

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 mais actuellement, compte tenu de l'efficacité et de la sécurité de l'AMP, cette méthode est indiquée 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 humains). 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 % par cycle.

Le don d'ovocyte est peu développé en France, ce qui amène des couples à consulter à l'étranger en cas d'insuffisance ovarienne.

### **En pratique : conditions d'accès à l'AMP chez les couples infectés par le VIH (voir encadré)**

Les conditions générales de l'AMP et celles spécifiques au risque viral sont définies par les lois de bioéthique (1994 révisées 2004) et encadrées par les règles de bonnes pratiques en AMP de l'Agence de la biomédecine (reprises dans l'arrêté du 11 avril 2008, [www.agence-biomedecine.fr/fr/experts/qualite-rbp-amp.aspx](http://www.agence-biomedecine.fr/fr/experts/qualite-rbp-amp.aspx)). Les actes de virologie sont inscrits à la nomenclature (B240) depuis décembre 2008 et toutes les techniques d'AMP sont prises en charge à 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<sup>e</sup> 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.

La prise en charge est pluridisciplinaire. L'accompagnement psychologique est indispensable pour les couples demandeurs d'une AMP, qu'ils puissent ou non être pris en charge dans ce cadre, ainsi que le soutien de ce parcours par le médecin qui suit l'infection à VIH.

#### **Conditions de bonnes pratiques en AMP selon l'arrêté du 11 avril 2008**

##### *A) Conditions habituelles d'accès à l'AMP hors du contexte viral*

- couple stable (homme et femme), marié ou ayant une vie commune depuis plus de deux ans;
- les deux membres du couple doivent être vivants et en âge de procréer.

##### *B) Conditions particulières d'accès pour une AMP à risque viral*

###### 1) Homme infecté par le VIH-1

- ayant un suivi régulier de l'infection à VIH, traité ou non, sans pathologie grave évolutive;
- ayant un taux de lymphocytes CD4 > 200/mm<sup>3</sup>, sauf exception médicalement justifiée, sur deux prélèvements espacés de 3 mois et dans les 6 mois précédant l'AMP;

- en cas de traitement par antirétroviraux, ARN-VIH plasmatique contrôlé et stable dans les 6 mois précédant 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 (couples sérodifférents);
- 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.

### 2) Femme infectée par le VIH-1

- ayant un suivi trimestriel de l'infection à VIH, traitée ou non, sans pathologie grave évolutive;
- taux de lymphocytes CD4 > 200/mm<sup>3</sup>, sauf exception médicalement justifiée, sur deux prélèvements espacés de 3 mois et dans les 6 mois précédant l'AMP;
- en cas de traitement antirétroviral, ARN-VIH plasmatique contrôlé et stable dans les 6 mois précédant l'AMP;
- suivi obstétrical et prise en charge de l'enfant à la naissance adaptés à l'infection à VIH, organisés avant la mise en œuvre de l'AMP.

### 3) Dans tous les cas

- Information sur les 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.

## ***Prise en charge en AMP selon les différentes situations virologiques***

### *VIH-1*

Lorsque c'est l'homme qui est infecté, l'AMP ne requiert pas *a priori* de traitement antirétroviral et n'a pas d'incidence sur le type de traitement. 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.

De même, lorsque c'est la femme qui est infectée, les indications du traitement antirétroviral ne sont pas modifiées par l'AMP. En cas de traitement, il doit être efficace et compatible avec la future grossesse. Dans tous les cas, la femme doit bénéficier d'un bilan préconceptionnel (cf. ci-dessus).

### *Co-infections par les virus des hépatites B ou C (voir aussi paragraphe ci-dessus)*

La recherche d'une co-infection par les virus des hépatites B et C doit être systématique avant toute AMP. En cas d'hépatite chronique, l'hépatologue doit intervenir pour assurer le suivi médical et l'information et contribuer aux décisions sur l'AMP.

Lorsque l'homme doit être traité par ribavirine, qui contre-indique la procréation durant le traitement et les 7 mois qui le suivent, il est possible de congeler des spermatozoïdes avant le traitement.

La recherche de VHC dans le liquide séminal et dans la fraction de spermatozoïdes n'est plus nécessaire. En effet, la préparation du sperme pour l'AMP élimine toute présence détectable d'ARN-VHC dans les spermatozoïdes [10].

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 présence virale. Il faut donc impérativement que la femme soit vaccinée efficacement (présence d'anticorps anti-HBs). Par ailleurs, l'enfant doit bénéficier d'une vaccination à la naissance.

### *VIH-2*

Il n'y a actuellement aucune donnée publiée sur la présence du VIH-2 dans le sperme ni sur l'efficacité des techniques de préparation du sperme pour éliminer les particules virales. 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, Paris). Il est important de colliger les données du suivi biologique et de la prise en charge dans l'étude de cohorte nationale VIH-2 de l'ANRS. L'AMP proprement dite peut être réalisée dans tout centre pratiquant l'AMP à risque viral VIH.

### **Demandes d'adoption**

L'adoption d'un enfant peut être envisagée lorsque 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 son statut séropositif lors d'une demande d'agrément et il n'est en aucun cas mentionné sur le certificat médical d'aptitude. Il faut se renseigner sur les démarches auprès du conseil général. Seuls les conjoints mariés peuvent adopter 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.

## **Place de la procréation naturelle**

La place de la procréation naturelle est amenée à évoluer du fait des progrès des traitements antirétroviraux et des données actuelles sur les risques de transmission. En pratique, la situation diffère selon que le couple utilise systématiquement ou non les préservatifs et selon le membre du couple qui est infecté par le VIH.

### **Lorsque la femme est infectée par le VIH**

La procréation naturelle est l'option de choix, en l'absence d'infertilité, par la méthode dite d'«auto-insémination», qui permet d'éviter tout risque de transmission virale de la femme à l'homme.

#### **Description de l'auto-insémination**

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 (problèmes de coût). Pour certains, l'étude de la compatibilité sperme-glaire cervicale, examen très simple réalisé après l'auto-insémination, peut renseigner, d'une part, sur la compatibilité et, d'autre part, sur l'efficacité de l'auto-insémination. En cas de cycles très irréguliers, un monitoring échographique de la croissance folliculaire peut être utile pour cibler la date de l'ovulation.

Il faudra tenir compte de l'âge et des antécédents 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 plus élevé (> 38 ans), un bilan initial de fertilité est recommandé d'emblée.

### **Cas où les deux partenaires sont infectés par le VIH**

Lorsque les deux membres du couple sont infectés par le VIH, la procréation naturelle expose à un risque éventuel de surcontamination. Ce risque, mal défini mais marginal selon les données disponibles, concernerait des couples dont l'un des membres a une répllication virale forte avec des souches virales résistantes. La procréation naturelle est une option satisfaisante pour les couples dont les deux membres prennent un traitement antirétroviral au long cours avec chacun une charge virale plasmatique indétectable (IIB).

Au cas où l'AMP est nécessaire, les conditions de prise en charge de ces couples cumulent celles qui existent lorsque seulement l'un des membres du couple est infecté.

### **Lorsque l'homme est infecté par le VIH et non la femme**

La procréation naturelle est devenue en 2010 une alternative envisageable à l'AMP, laquelle demeure la méthode de prévention la plus fiable.

Le principal risque de la procréation naturelle est d'être mise en œuvre par des couples mal informés sans respect des conditions de sécurité. La procréation naturelle sera réévaluée après une évaluation comportant l'analyse des :

- conditions virologiques : traitement antirétroviral au long cours avec bonne observance et charge virale plasmatique indétectable ;
- conditions locales : absence d'infection et d'inflammation ou plaie génitale chez l'homme ou chez la femme (au besoin avec l'aide de prélèvements microbiologiques) ;
- conditions de fertilité : interrogatoire, mise en évidence et repérage de l'ovulation (par l'autoobservation, courbe de température, tests biochimiques, voire échographie), spermogramme/spermocytogramme et spermoculture, explorations chez la femme en cas d'antécédents d'infertilité, d'infection pelvienne, ou d'un âge > 35 ans. Ces explorations seront prescrites par le praticien au cas par cas lors d'une consultation préconceptionnelle (échographie, dosages hormonaux, test postcoïtal, hystérosalpingographie). En cas d'infertilité, une orientation en AMP est nécessaire.

Enfin, il faut s'assurer de 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) et expliquer l'importance d'éviter les irritations des muqueuses (conseiller éventuellement l'emploi d'un gel lubrifiant à base d'eau ne contenant pas de spermicide ; rapports sans brutalité).

Cette préparation à la procréation justifie une séance d'hospitalisation de jour, comportant le bilan, l'éducation thérapeutique, le soutien psychologique.

La recherche du VIH dans un échantillon de sperme pourrait apporter une information supplémentaire pour le couple, en indiquant la réponse au traitement dans le compartiment génital. Même si elle n'a été étudiée que dans le contexte de l'AMP, certains virologues habitués à l'étude du sperme sont prêts à réaliser cet examen chez des hommes ayant une charge virale plasmatique indétectable, afin de les alerter en cas de répllication importante dans le compartiment génital. Lorsque la recherche est négative, il faut toutefois informer les couples du risque que l'excrétion virale peut être intermittente, notamment en cas d'inflammation intercurrente.

La place de la prophylaxie pré- (PrEP)/postexposition est discutée. Il n'y a pas de consensus général parmi les experts. Il n'y a pas d'étude spécifiquement sur ce sujet, et les données de la littérature sur la PrEP dans d'autres circonstances ne permettent pas de conclure quant à l'intérêt ou non d'une PrEP. En cas de PrEP, il n'y a pas non plus de consensus pour recommander un schéma (molécules : TDF ou TDF/FTC ou multithérapie),

ni pour proposer un traitement bref à chaque tentative, ou en continu jusqu'à la survenue d'une grossesse.

Dans tous les cas, un suivi des sérologies chez la femme est conseillé qu'il y ait succès ou échec des tentatives.

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. Surtout, il est à déconseiller aux couples qui ont été récusés en AMP en raison d'une chance de grossesse évaluée comme trop faible, notamment du fait d'une insuffisance ovarienne. Ces couples prendraient alors un risque inutile. 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.

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.

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. Cette discussion autour de la gradation du risque dans ces conditions ne doit pas aller à l'encontre des campagnes de prévention. Au niveau collectif, le Conseil national du Sida (CNS), dans son avis d'avril 2009, souligne l'intérêt du traitement comme outil de lutte contre l'épidémie de l'infection par le VIH en situant la place du traitement dans la prévention individuelle. Tout en soulignant la difficulté de traduire ces recommandations collectives vers un niveau individuel, il suggère de renforcer la capacité des individus à exercer leur choix en toute liberté. Cela ne se conçoit que par l'apport de l'information la plus complète au couple désirant devenir parents.

## **Dépistage du VIH et procréation dans la population générale**

Le dépistage du VIH, chez les deux membres du couple, doit être encouragé à toute consultation ayant trait à la procréation : lors d'une grossesse, mais aussi au cours d'une consultation préconceptionnelle, en cas d'infertilité, pour la discussion de la contraception ou lors d'une interruption volontaire de grossesse.

Ce dépistage large s'inscrit dans la démarche des recommandations de la HAS de 2009.

Les gynécologues, obstétriciens et généralistes doivent être mieux sensibilisés à l'importance de ce dépistage, formés à la manière de le proposer pour en favoriser l'acceptation, et doivent savoir donner des informations et conseils élémentaires lors de la remise du résultat, que celui-ci soit positif ou négatif. Le dépistage des hépatites 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 TME (AIIb). Aujourd'hui encore, un quart 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/epf/>). 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.»

Au vu des aspects éthiques et de santé publique, il existe aujourd'hui un large consensus pour un dépistage du VIH systématique mais volontaire chez les femmes enceintes.

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 ([www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/perinat03/sommaire.htm](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 % de refus en métropole, 0,5 % dans les DOM). Enfin, le refus du test est exceptionnellement retrouvé parmi les mères d'enfants infectés.

Lorsqu'une femme enceinte refuse le dépistage VIH, le dialogue est utile pour comprendre les motifs de sa réticence et lui apporter une information claire sur les intérêts du dépistage afin de tenter de la convaincre. Si elle maintient son refus, il est important de lui proposer à nouveau le dépistage plus tard dans la grossesse et à l'accouchement.

Afin de détecter les séroconversions en cours de la grossesse, il est recommandé, conformément à l'avis du CNS, de proposer un nouveau test au 6<sup>e</sup> mois (en même temps que le dépistage obligatoire de l'hépatite B) aux femmes exposées à un risque accru :

- partenaire ou le conjoint infecté par le VIH ;
- partenaire ou le conjoint n'ayant pas effectué de test de dépistage ;
- partenaires multiples ;

Cette recommandation est trop peu suivie en pratique et doit être mieux diffusée.

### **Chez le futur père et partenaire de la femme enceinte**

Le dépistage du VIH doit être proposé au conjoint ou partenaire d'une femme enceinte. En effet, en cas d'infection méconnue, une séroconversion peut survenir pendant la grossesse, entraînant un risque très élevé de transmission du virus à l'enfant [11]. 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<sup>e</sup> 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. Ce dépistage demeure très insuffisant, et il est urgent de le promouvoir auprès des médecins et auprès du public.

### **Lors de l'accouchement**

Chez une femme qui n'a pas bénéficié d'un test en cours de grossesse, notamment en l'absence de suivi prénatal, le dépistage VIH doit être proposé lors de l'accouchement, au moyen d'un test rapide. La femme doit être informée des résultats du test et le test rapide doit être confirmé par un test de dépistage classique sur un 2<sup>e</sup> prélèvement, sans retarder la prise en charge urgente.

### **Autres circonstances de dépistage**

Au-delà des recommandations générales du présent rapport et de la HAS, il faut souligner les situations touchant particulièrement à la grossesse : examen préconceptionnel, interruption volontaire de grossesse (IVG), infertilité. Le dépistage de la syphilis, de l'hépatite B, de l'hépatite C et du VIH est obligatoire moins de 6 mois avant toute assistance médicale à la procréation (AMP).

Chez toute femme qui consulte pour IVG, il est recommandé de dépister les principales infections sexuellement transmissibles, dont le VIH. L'IVG est souvent liée à une prise de risque et doit être une occasion pour informer sur l'infection par le VIH, ses modes de transmission, la prévention et la contraception. La séropositivité pour le VIH ne doit pas influencer sur la méthode d'interruption de grossesse. L'infection par le VIH n'est pas un motif d'interruption médicale de grossesse, sauf 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. 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-elles les mêmes que chez les femmes séronégatives.

## Grossesse

Chez une femme infectée par le VIH sans indication thérapeutique pour elle-même, le traitement antirétroviral est toujours nécessaire pour la prévention de la transmission mère-enfant (TME). Lorsqu'un traitement est nécessaire pour sa propre santé, il doit obéir aux mêmes règles que celles définies 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 (cette proportion est amenée à diminuer du fait des indications plus larges à initier un traitement au long cours). 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 plusieurs 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 [12, 13].

Toutefois, le choix des molécules antirétrovirales et le choix du moment de leur introduction durant la grossesse ne sont pas simples, car la plupart des données disponibles sont issues d'études d'observation et manquent soit de puissance soit de recul pour conclure quant au bénéfice/risque 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 récentes**

#### *Données épidémiologiques françaises*

Le nombre d'inclusions dans l'Enquête périnatale française (EPF), cohorte prospective promue par l'ANRS (<http://u569.kb.inserm.fr/epf/>), est de plus de 1000 par an depuis 2000 et, en estimant qu'elle rassemble près de 70 % des accouchements de femmes infectées par le VIH, il y aurait environ 1500 accouchements par an. Cela correspond à une séroprévalence en France de l'ordre de 2 p. 1000 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*

Grâce notamment aux traitements antirétroviraux, la TME du VIH-1 en France est de l'ordre de 1-2 % (contre 15-20 % en l'absence de traitement). Cela représente une quinzaine d'enfants infectés 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.

Les échecs de la prévention sont en premier lieu liés à des échecs de prise en charge. L'accès aux soins, notamment au suivi prénatal précoce et régulier, peut encore être problématique notamment pour les femmes étrangères en situation irrégulière [14] 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 % des femmes ne reçoivent aucun traitement pendant la grossesse; il s'agit principalement de refus de traitement.

Chez les femmes suivies et traitées pendant leur grossesse, il persiste des cas résiduels de transmission. Ces cas, qui sont de l'ordre de 1 %, ont été récemment analysés dans l'EPF [12, 13], ce qui met en évidence les facteurs de risque suivants :

- complications obstétricales, notamment un accouchement prématuré ; pour les naissances avant 33 semaines d'aménorrhée, le taux de TME est de 6,8 %, versus 1,2 % pour les enfants nés à terme ou modérément prématurés ;
- prise en charge tardive, au 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse, voire au moment de l'accouchement ;
- début de traitement tardif : 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 semaines 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<sup>e</sup> trimestre ;
- défauts d'observance : un niveau d'ARN-VIH-1 plasmatique > 10 000 copies/mL à l'accouchement, indépendamment du type de traitement, concerne 9 % des femmes de l'EPF mais est associé à 50 % des cas de transmission.

En termes d'efficacité de la prévention de la transmission mère-enfant (PTME), le contrôle de la charge virale plasmatique est déterminant (IIa). Chez les femmes recevant un traitement antirétroviral, le taux de TME dans l'EPF est de 0,6 % pour une charge virale VIH-1 à l'accouchement < 1 000 copies/mL (0,3 % lorsqu'il est < 50 copies/mL), 1,5 % lorsqu'elle est de 1 000 à 10 000, et 7,3 % lorsqu'elle dépasse 10 000 copies/mL. Néanmoins, il n'existe pas de seuil en dessous duquel le risque est nul. Le type de traitement (nombre et classes des molécules) ne paraît pas influencer cette efficacité, du moment que l'objectif virologique est atteint. Ces données sont issues de larges cohortes, notamment l'EPF. Des essais thérapeutiques comparant différents types de HAART ont lieu en Afrique et en Asie, un seul étant terminé au Botswana [15], les autres étant en cours. Les données des cohortes prospectives observationnelles ne montrent pas de différence d'efficacité entre les monothérapies, bithérapies d'INTI, trithérapies avec IP ou avec INNTI, en ajustant sur la charge virale à l'accouchement [12, 16]. La monothérapie de lopinavir/r fait l'objet d'un essai randomisé contrôlé français (Primeva, ANRS 135) ; il s'agit d'un essai de phase II, destiné à prouver l'efficacité sur la charge virale et à comparer les toxicités, mais qui n'a pas la puissance pour étudier l'efficacité sur la TME.

Quant à la probabilité d'obtenir une charge virale indétectable au 3<sup>e</sup> trimestre, elle dépend de plusieurs facteurs, qui ne sont pas spécifiques à la grossesse : la charge virale initiale, le moment d'introduction du traitement, son activité antivirale au vu des résistances, la pharmacocinétique, et surtout l'observance.

- Lorsque la charge virale initiale est élevée, il faut plus de temps pour obtenir l'indétectabilité que lorsque la charge virale est faible, ce qui a un impact réel sur le risque de transmission [12, 13].
- L'étude cas témoin de l'EPF [13] suggère que la durée du contrôle virologique pendant la grossesse est associée à une moindre transmission résiduelle mais que la date de début de traitement et la charge virale initiale n'expliquent pas la totalité des échecs de prévention survenant malgré une charge virale basse à l'accouchement. Dans certains cas, la diminution de la charge virale est plus lente, ce qui fait évoquer un sous-dosage, une résistance aux ARV, ou un défaut d'observance.
- Les femmes traitées avant la conception sans interruption jusqu'à l'accouchement ont les taux de transmission les plus faibles : 0 et 0,1 % respectivement dans deux études récentes [12, 17].
- Dans l'EPF (données 2007), 90 % des femmes ont à l'accouchement une charge virale < 400 c/mL ; 74 % ont une charge virale < 50 c/mL. Les résultats sont meilleurs que ceux rapportés par la WITS aux États-Unis [18] où 32 % des femmes avaient un ARN-VIH-1 détectable à l'accouchement. La différence pourrait s'expliquer par une meilleure observance en France.
- L'objectif d'une charge virale indétectable est important d'un point de vue pragmatique. Il faut toutefois noter qu'il n'existe pas de seuil en dessous duquel le risque de transmission est nul, ni d'augmentation significative du taux de transmission entre les femmes ayant à l'accouchement une charge virale < 50 copies/mL et celles qui ont une charge virale < 400 copies/mL.

### ***Tolérance des antirétroviraux pendant la grossesse***

Les données cliniques pour chaque molécule sont plus issues d'études de cohorte 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 faut renoncer à l'utilisation d'un produit. Les données sont réactualisées périodiquement sur le site américain HIVinfo ([http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/Peri\\_Tables.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/Peri_Tables.pdf)).

#### *En termes de sécurité, les données sont hétérogènes*

Les données précliniques (toxicologie, mutagénicité et toxicité reproductive) sont utilisées par la FDA américaine pour classer les médicaments pour leur utilisation pendant la grossesse (A, B, C, D, X) ([http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/Peri\\_Tables.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/Peri_Tables.pdf)). Aucun antirétroviral n'est classé A, sans danger. Le seul qui est classé D (risque tératogène avéré) est l'efavirenz, en raison de la survenue de microcéphalies et microphthalmies chez le singe. Tous les autres sont classés B (présupposés peu toxiques) ou C (possible toxicité mais non confirmée), ce qui signifie que les données sont insuffisantes pour conclure.

Le passage transplacentaire humain est connu pour les antirétroviraux plus anciens, les études ayant été menées dans le modèle du placenta perfusé *ex vivo* et/ou dans le sang de cordon à la naissance. Tous les INTI et INNTI traversent bien le placenta. L'enfuvirtide est le seul antirétroviral qui ne traverse pas la barrière placentaire. Les IP ont dans l'ensemble un passage placentaire assez faible dans les conditions physiologiques, atteignant dans le sang fœtal, pour les IP potentialisés par ritonavir (lopinavir, indinavir, atazanavir), de l'ordre de 15-20 % des concentrations maternelles, avec des variations interindividuelles. Le saquinavir ne passe pratiquement pas, mais il n'y a pas d'étude du passage lorsqu'il est potentialisé par ritonavir. Il n'y a pas de données de passage placentaire pour les IP plus récents (darunavir, fosamprénavir, tipranavir).

Des données expérimentales de toxicité ont été obtenues après la mise sur le marché pour les molécules les plus anciennes, zidovudine et lamivudine. Depuis les recommandations de 2008, de nombreuses données cliniques et surtout expérimentales confirment la toxicité mitochondriale des INTI.

#### *Données des résumés des caractéristiques produits (RCP)*

Le seul antirétroviral à disposer d'une AMM chez la femme enceinte est la zidovudine. Le seul qui fait l'objet d'une contre-indication claire est l'efavirenz. Pour tous les autres antirétroviraux, les AMM (avec leurs notices de RCP) déconseillent leur utilisation chez la femme enceinte sauf en cas de nécessité, ce qui reflète le manque de recul existant. Les prescripteurs et patientes doivent savoir que les notices de RCP ne permettent pas de choisir entre les antirétroviraux.

#### *Toxicité chez la mère*

##### *Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques (INTI)*

Les manifestations de toxicité mitochondriale sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse [19]. Des cas d'acidose lactique avec une stéatose et/ou une pancréatite ont été décrits chez des femmes enceintes traitées par la stavudine, associée à la lamivudine ou surtout la didanosine, association désormais contre-indiquée. Les effets indésirables de la zidovudine sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse, notamment anémie et neutropénie. Les données disponibles concernant l'abacavir ne suggèrent 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 encore à évaluer, notamment au plan rénal.

##### *Inhibiteurs non nucléosidiques (INNTI)*

La névirapine comporte des risques de toxidermie et d'hépatotoxicité, plus fréquents chez les femmes que chez les hommes. Des cas mortels d'insuffisance hépatique aiguë survenant lors de l'introduction du traitement (hors monodose) pendant la grossesse ont été rapportés en Europe et la font donc déconseiller en France. Les données issues de pays

du Sud, où les traitements à base de névirapine sont largement instaurés chez des femmes enceintes, sont plus rassurantes (IIb). 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 d'intolérance au glucose ou de diabète, lequel pourrait être accentué par les IP, bien que les résultats des études de cohorte divergent [14]. La toxicité hépatique, qui est la plus difficile à gérer pendant la grossesse, peut survenir avec pratiquement tous les antirétroviraux, y compris le ritonavir [20].

#### *Prématurité et multithérapie*

Une relation entre traitement par HAART et augmentation du taux d'accouchement prématuré a été retrouvée dans plusieurs cohortes, mais reste controversée [21]. Il n'y a pas d'hypothèse physiopathologique solide en faveur d'un lien de causalité. En pratique, le taux d'accouchement prématuré dans l'EPF a fortement augmenté au cours des 15 dernières années pour atteindre 16 % actuellement (le taux est de l'ordre de 7,5 % dans la population générale en France). Cependant, il s'agit essentiellement de prématurité modérée, sans risque grave pour l'enfant, et qui n'entraîne pas de risque accru de transmission du VIH.

#### *Toxicité chez l'enfant*

Depuis le dernier rapport, de nouvelles données sont disponibles :

Des cas de cytopathies mitochondriales ont été décrits aux États-Unis [22], confirmant les données initialement rapportées en France, puis dans d'autres pays européens. Il est impossible d'estimer l'incidence de la toxicité mitochondriale chez l'enfant exposé aux antirétroviraux, car le diagnostic, invasif et complexe, n'est pas disponible en routine.

Dans une grande étude française [23], le taux de cancers chez les enfants exposés aux antirétroviraux et non infectés par le VIH n'était pas augmenté par rapport au taux attendu. Il a été noté toutefois une incidence anormalement élevée de tumeurs cérébrales chez les enfants exposés à la didanosine en période périnatale.

Des études de phase II ont été réalisées avec le ténofovir [24], principalement avec traitement ponctuel au moment de l'accouchement [25], qui suggèrent une bonne tolérance. L'utilisation du ténofovir au long cours est croissante en pratique clinique, sans qu'on ait rapporté d'alerte en termes de tolérance chez le fœtus. Toutefois, il n'a pas encore été mené d'exploration des enfants exposés pour étudier la tolérance osseuse et rénale, et il n'existe aucun suivi à moyen-long terme de ces enfants.

Les données de tolérance concernant les IP récemment disponibles (atazanavir, tipranavir, darunavir) sont insuffisantes, alors que des données s'accumulent pour les IP plus anciens [26, 27]. En cas de traitement par atazanavir, il existe un risque d'hyperbilirubinémie chez le nouveau-né.

Les études de registres ([www.apregistry.com/forms/interim\\_report.pdf](http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf)) ne montrent aucune augmentation du risque malformatif après exposition aux antirétroviraux, y compris au premier trimestre, malgré des tests de tératogénicité positifs chez l'animal pour l'abacavir, la stavudine, le ténofovir et la zidovudine. Les données cliniques ne mettent pas en évidence non plus d'augmentation du taux de malformations avec l'efavirenz [28]. Toutefois, ces études ne permettent pas de conclure, car elles comportent des biais de recrutement et manquent de puissance. La cohorte EPF ne trouve aucun risque accru de retard de croissance intra-utérin chez les enfants exposés aux antirétroviraux [29]. L'éventualité d'un rôle des traitements périnataux dans la survenue de troubles du développement neurologique chez l'enfant reste difficile à étudier [30].

#### *Rappel des données de toxicité des inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques (INTI)*

L'anémie est fréquente, ainsi que la neutropénie, après exposition à des traitements comportant la zidovudine. Elle est en règle réversible à l'arrêt de la prophylaxie, mais une inhibition persistante de l'hématopoïèse (polynucléaires, lymphocytes, plaquettes) a été bien documentée (IIb), faisant évoquer une atteinte de la cellule souche hématopoïétique.

La toxicité de certains INTI avec l'ADN mitochondrial est bien étudiée. L'hyperlactatémie est fréquente, isolée ou associée à une élévation des LDH, CPK, transaminases et/ou lipase. Dans la cohorte française, 0,3 à 1 % des enfants exposés à la zidovudine ou à l'association

zidovudine + lamivudine présentent une symptomatologie clinique neurologique, biologique, radiologique compatible avec une dysfonction mitochondriale persistante. L'essentiel de la symptomatologie consiste en hypertonie, retard cognitif, convulsions, et troubles du comportement.

Une autre préoccupation quant à l'utilisation des INTI concerne leur possible génotoxicité puisque tous ont, à des degrés divers, des interactions avec l'ADN humain.

### ***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<sup>e</sup> trimestre pour indinavir, nelfinavir et lopinavir/r (voir chapitre « Pharmacologie »).

### ***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.

### ***Recommandations 2010 pour la prévention de la transmission mère-enfant***

Parmi les femmes enceintes infectées par le VIH, environ un tiers reçoivent un traitement pendant la grossesse uniquement à visée de prévention de la TME, mais l'extension des indications à traiter chez les adultes ayant des taux de CD4 > 350/mm<sup>3</sup> devrait réduire cette proportion.

Il est possible d'envisager plusieurs stratégies. Le concept fondamental est le suivant : lorsque la femme obtient une charge virale indétectable au long cours pendant la grossesse, il suffit d'y associer des mesures prophylactiques simples à l'accouchement et chez le nouveau-né ; en revanche, lorsque la réplication virale est peu ou mal contrôlée pendant la grossesse, il y a une nécessité de renforcer la prophylaxie à l'accouchement et chez le nouveau-né.

Le suivi pluridisciplinaire doit être souligné. En effet, pour des raisons diverses (éloignement des patientes des grands centres hospitaliers, restructurations dans les hôpitaux), une proportion élevée de femmes porteuses du VIH accouche dans des maternités ne disposant pas d'un service de médecine prescrivant des antirétroviraux ou d'un service de pédiatrie pouvant suivre le nouveau-né.

La patiente doit avoir, au cours de sa grossesse, un contact direct en consultation avec un médecin spécialiste du VIH et avec un obstétricien référent, ainsi que, dans la mesure du possible, avec le pédiatre qui suivra l'enfant et, en fonction des besoins, avec une sage-femme, une psychologue et une assistante sociale. Le prescripteur doit être particulièrement vigilant quant à la prise en charge financière du suivi et des médicaments.

Toute femme enceinte infectée par le VIH doit bénéficier d'un accompagnement thérapeutique, comprenant notamment la possibilité d'accéder à une ou plusieurs séances d'hospitalisation de jour.

Il doit y avoir au cours de la grossesse un contact direct et régulier entre le médecin du VIH, l'obstétricien et le pédiatre, et au besoin le virologue et/ou le pharmacologue, lors d'un staff pluridisciplinaire, ou à défaut par écrit.

### ***Le traitement antirétroviral***

Le traitement relève d'une décision collaborative, pluridisciplinaire, qui ne doit pas 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. Il convient de privilégier autant que possible les traitements pour lesquels il existe de solides données dans le contexte de la grossesse. Cela implique de ne pas transposer sans réserve à la femme enceinte les évolutions des pratiques de prescription chez la femme non enceinte. Les délais entre l'arrivée de nouvelles molécules et leur étude pendant la grossesse incitent obligatoirement à la prudence dans leur prescription chez la femme enceinte, comme c'est le cas pour d'autres types de médicaments. Des efforts de pharmacovigilance et de recherche doivent être poursuivis pour élargir les options validées.

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.

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 séropositivité VIH à leur partenaire à le faire, et les accompagner dans cette démarche. Outre le risque de transmission virale dans le couple, le secret pose parfois des problèmes 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? (Voir tableau 1 p. 171-172)*

Le choix thérapeutique se portera habituellement sur une trithérapie comportant 2 INTI et 1 IP.

Les 2 INTI recommandés de première intention sont la zidovudine et la lamivudine. Bien que les données concernant le ténofovir pendant la grossesse soient encore insuffisantes pour le recommander de première intention, son utilisation est possible. L'initiation de l'abacavir est également une alternative possible, après recherche de l'allèle HLA B\*5701. L'association de 3 INTI n'est pas recommandée pour des raisons d'efficacité et à cause du risque additif de toxicité mitochondriale. Enfin, les experts estiment qu'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 (A11b). 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 utilisé. On ne dispose pas de données suffisantes sur les IP plus récents : atazanavir/r, fosamprenavir/r, tipranavir/r et darunavir/r. Toutefois, les experts estiment que ces molécules peuvent être prescrites chez une femme enceinte, du fait des données de tolérance chez l'adulte.

L'initiation d'une trithérapie incluant un INNTI n'est pas recommandée si d'autres choix sont possibles. L'utilisation, dans ces conditions, de la névirapine comporte un risque de toxicité hépatique et/ou cutanée. L'efavirenz reste contre-indiqué au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse pour son risque tératogène. Son utilisation à partir du 2<sup>e</sup> trimestre sera étudiée prochainement en Afrique.

### ***Les principales situations thérapeutiques***

#### ***La femme est déjà sous traitement***

Le traitement est nécessaire pour la santé de la femme. Lorsque le traitement est efficace (charge virale plasmatique < 50 copies/mL) et bien toléré, il n'y a pas lieu de l'interrompre même transitoirement. 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 pourra être remplacé par la zidovudine ou poursuivi. Lorsque le traitement

est inefficace, il doit être adapté au génotype de résistance, au besoin en utilisant des molécules habituellement non utilisées pendant la grossesse.

#### *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 diminution du taux de CD4), le traitement antirétroviral est débuté dès que possible. Si la femme n'a pas besoin de traitement pour elle-même, le traitement préventif de TME sera débuté au cours du 2<sup>e</sup> trimestre afin d'obtenir une charge virale indétectable dans le 3<sup>e</sup> trimestre et avant l'accouchement. Au vu des données montrant que le risque de TME augmente lorsque la durée de traitement est courte, notamment en cas d'accouchement prématuré, et lorsque la charge virale maternelle est contrôlée tardivement, le groupe d'experts renforce la recommandation de 2008 de commencer le traitement dès le début du 2<sup>e</sup> trimestre (à partir de 14 SA) :

- en présence d'un facteur de risque d'accouchement prématuré, notamment antécédent de prématurité, grossesse gémellaire, toxicomanie, conisation du col ;
- si la charge virale maternelle est élevée (de l'ordre de 100 000 copies/mL ou plus).

Lorsque la charge virale est moins élevée, et en l'absence de risque d'accouchement prématuré, il est recommandé soit de débiter précocement le traitement à partir de 14 SA, ce qui permet d'alléger la prophylaxie périnatale, soit de différer le traitement pendant la grossesse jusqu'à 26 SA en l'absence de risque de prématurité ; il faut tenir compte alors du fait qu'il sera plus difficile d'atteindre une charge virale indétectable avant l'accouchement, ce qui impose un volet solide de prophylaxie par zidovudine à l'accouchement et chez le nouveau-né. Il n'y a pas de données permettant d'affirmer les bénéfices/risques respectifs de ces approches, pour le fœtus et pour la femme elle-même.

#### *Le choix du traitement*

Il s'agit habituellement d'une trithérapie de 2 INTI et 1 IP/r (voir *supra*). Dans le cas particulier d'une femme ayant une charge virale initiale très faible permettant d'atteindre facilement une charge virale indétectable, il n'y a pas de consensus entre les experts. Les données de l'EPF montrent que le meilleur facteur prédictif de non-transmission est l'indétectabilité de la charge virale, indépendamment du traitement prescrit [12, 13]. Certains considèrent qu'il est licite de limiter l'exposition médicamenteuse en proposant une monothérapie de zidovudine. Cela ne peut s'envisager aujourd'hui que dans des cas exceptionnels (en pratique de l'ordre de 1 % des grossesses dans l'EPF), en ayant vérifié qu'il s'agit d'un sous-type VIH-1 bien identifié par la technique utilisée, et en l'absence de tout déficit immunitaire ou facteur de risque obstétrical, après discussion multidisciplinaire comportant un virologue.

Les résultats de l'essai thérapeutique randomisé (ANRS 135 Primeva) évaluant la monothérapie de lopinavir/r pendant la grossesse sont attendus en 2011.

Dans le cas d'une prise en charge tardive, qu'il s'agisse d'une femme mal suivie, dépistée tardivement, non traitée, ou non observante en situation d'échec thérapeutique, la situation est à haut risque et nécessite la mise en route rapide d'une prophylaxie dont le degré d'urgence dépend du moment de la prise en charge :

- *au 3<sup>e</sup> trimestre*, un traitement sera mis en route sans retard après test de confirmation et information de la femme. Le suivi doit être rapproché, ce d'autant qu'il s'agit souvent d'un contexte de précarité sociale et/ou psychologique. L'hospitalisation classique ou à domicile est envisageable.
- *à l'approche du terme*, le traitement peut être débuté rapidement après le dépistage en informant la patiente, sans attendre les résultats du test de confirmation et du bilan immunovirologique. Une trithérapie associant deux INTI (zidovudine et lamivudine) et un IP/r (lopinavir/r) est recommandée. L'utilisation de l'enfuvirtide, voire du raltégravir, peut se discuter au cas par cas, au vu de l'intensité et de 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.

– pendant le travail (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. Pour éviter le risque de résistances, il est important de prescrire chez la femme une multithérapie pendant au moins 2 semaines en post-partum, même en l'absence d'indication thérapeutique au long cours.

Dans tous les cas où le traitement est débuté trop tardivement pour obtenir un contrôle virologique, un traitement postexposition intensifié est recommandé chez l'enfant (voir paragraphe «Prise en charge du nouveau-né»).

#### *Dans le cas d'une infection par le VIH-2*

La charge virale est spontanément basse, mais d'interprétation plus délicate que pour le VIH-1. Les cas de transmission mère-enfant sont rares. Dans la cohorte EPF, le taux de TME, est faible (2/367, soit 0,6 %, IC 95 % : 0,07 %-2,2 %) [31]. 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, pour certains) 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 effet, l'expérience bien supérieure concernant le VIH-1 démontre, d'une part, qu'il n'existe pas de seuil de charge virale maternelle en dessous duquel le risque de TME devient nul et, d'autre part, qu'en cas de charge virale spontanément faible le taux de transmission est réduit par une prophylaxie par zidovudine. 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.

### ***La prophylaxie des infections opportunistes***

Le cotrimoxazole (Bactrim®) doit être utilisé pour la prophylaxie de la pneumocystose (et de la toxoplasmose) chez les femmes enceintes ayant un nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup> ou à 15 %. Les indications des autres prophylaxies sont exceptionnelles aujourd'hui chez les femmes enceintes, et les médicaments seront discutés au cas par cas.

### ***Situations particulières***

En cas de primo-infection au cours de la grossesse, le risque de transmission est très élevé, nécessitant la mise en place rapide d'une trithérapie puissante.

Un traitement préventif de TME atypique 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.

En cas de co-infection VIH-VHC, le taux de transmission mère-enfant du VHC était d'environ 14 % (4 % en cas de mono-infection) avant l'ère des trithérapies antirétrovirales. Il semble que le traitement du VIH diminue la transmission du VHC. Néanmoins, l'enfant né d'une mère co-infectée a aujourd'hui plus de risques d'être contaminé par le VHC que par le VIH, et aucun moyen de prévention n'est validé, y compris la césarienne programmée. Une virémie VHC élevée est un facteur de risque de transmission du VHC. 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.

En cas de co-infection VIH-VHB, le risque de TME est élevé, fonction de la virémie VHB. La prévention par la sérovaccination de l'enfant à la naissance est efficace dans plus de 95 % 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. Les indications sont discutées au cas par cas avec l'hépatologue. En cas de traitement avant la grossesse, on recommande la poursuite du ténofovir

et/ou la lamivudine (ou l'emtricitabine). Si la femme n'est pas traitée et qu'il n'existe pas d'indication à traiter le VHB, l'utilisation de la lamivudine sans ténofovir dans le traitement antirétroviral doit être discutée, en raison du risque de réactivation du VHB chez la mère à l'arrêt du traitement et/ou du risque de résistance du VHB.

### ***Prophylaxie pendant l'accouchement***

La perfusion de zidovudine pendant l'accouchement fait partie de la PTME depuis l'étude princeps ACTG076/ANRS024, quel que soit le traitement antirétroviral pendant la grossesse. La posologie est une dose de charge de 2 mg/kg en 1 h, puis une dose d'entretien de 1 mg/kg/h pendant le travail ou la césarienne jusqu'au clampage du cordon. Le débit peut être accéléré en cas d'urgence.

La nécessité de la perfusion systématique de zidovudine mérite d'être rediscutée à la lumière des données actuelles. Les données de l'EPF confirment que le risque de transmission est diminué par la perfusion de zidovudine lorsque la charge virale maternelle reste élevée à l'accouchement. En revanche, chez les femmes qui ont une charge virale indétectable à l'accouchement, il n'est pas noté de transmission accrue en l'absence de perfusion de zidovudine [12]. D'autre part, des taux de transmission aussi faibles que dans les pays industrialisés sont obtenus sans perfusion de zidovudine dans des pays en développement [15].

Le groupe d'experts suggère, chez des femmes ayant un contrôle virologique optimal, d'envisager de surseoir à la perfusion de zidovudine après une discussion pluridisciplinaire du dossier et en l'absence de complication obstétricale. Cette question nécessitera une évaluation prospective dans les cohortes.

L'indication de la névirapine *intrapartum* se limite aux femmes n'ayant pas eu de traitement jusqu'à l'accouchement (voir ci-dessus).

Dans tous les cas, il faut insister pour que la femme reçoive son traitement antirétroviral oral y compris le jour de l'accouchement, même en cas de césarienne.

### ***Choix du mode d'accouchement***

#### ***Césarienne***

Le rôle protecteur de la césarienne programmée a été parfaitement établi avant l'ère des multithérapies. Depuis, les données s'accumulent pour confirmer que les échecs de prévention chez des femmes ayant une charge virale contrôlée ne sont pas liés au mode d'accouchement [12, 17]. Il est impossible de définir un seuil à partir duquel la césarienne programmée est bénéfique, ce qui laisse la place ouverte aux interprétations des experts (400 copies/mL en France, 1 000 copies/mL aux États-Unis) [32].

La césarienne programmée n'est pas conseillée lorsque la charge virale est indétectable à 36 semaines d'aménorrhée. Rappelons que la césarienne expose la mère à des complications, notamment infectieuses. Elle sera bien sûr réalisée en cas d'indication obstétricale.

La césarienne programmée à 38 SA est recommandée lorsque la charge virale maternelle n'est pas contrôlée. À défaut de disposer d'un seuil indiscutable, les experts maintiennent la recommandation d'une césarienne si l'ARN-VIH-1 plasmatique est > 400 copies/mL à 36 SA.

Aucun bénéfice de la césarienne n'a été démontré une fois que le travail a débuté ou après rupture des membranes. Chez une femme dont la charge virale est mal contrôlée 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.

Lorsque la mère est réticente à la césarienne programmée, il faut tenter de la convaincre en faisant intervenir divers professionnels appropriés (psychologue, assistante sociale, pédiatre, médiatrice...). Il faut prévoir d'intensifier son traitement et le traitement prophylactique du bébé en cas de refus plutôt que de risquer une rupture 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 – sur le plan

du 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 particuliers à souligner sont :

- la prévention de l'accouchement prématuré ;
- la détection et le traitement des IST associées et des vaginoses bactériennes ;
- les indications éventuelles d'une amniocentèse doivent être discutées avec la femme ou le couple au vu du risque potentiel. Des données récentes suggèrent que le risque de TME lors d'une amniocentèse est faible lorsque la femme est traitée par antirétroviraux [33]. 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). En cas d'amniocentèse, le traitement antirétroviral doit être débuté au moins 15 jours avant le geste (B III) ;
- 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, en différant l'extraction de 24-48 h. 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 ;
- le suivi gynécologique doit être poursuivi y compris pendant la grossesse, notamment le frottis cervical (voir chapitre « Suivi »).

### *Suivi de l'infection par le VIH pendant la grossesse*

- Le suivi biologique général* doit être plus fréquent qu'en dehors de la grossesse, incluant :
- une évaluation de l'efficacité du traitement (mesure de l'ARN-VIH plasmatique et du taux de CD4) et mensuelle chez une femme qui commence le traitement pendant la grossesse ; chez une femme déjà traitée au long cours de façon efficace, la surveillance est trimestrielle, puis tous les mois à partir du 6<sup>e</sup> mois de grossesse ;
  - la mesure de charge virale au 8<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> 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 (prééclampsie, cholestase ou stéatose hépatique aiguë gravidique...);
  - 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<sup>e</sup> mois comme cela est recommandé chez toute femme enceinte, et à chaque trimestre en cas de traitement incluant un IP/r.

*Les tests génotypiques de résistance* bénéficient des mêmes indications qu'en dehors de la grossesse (voir chapitre « Résistance ») : systématiquement avant mise sous traitement, en l'absence de test antérieur et en cas d'échec virologique avec répllication virale > 500 copies/mL sous traitement. De même, les indications des *dosages plasmatiques d'antirétroviraux* sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse : charge virale détectable, doute sur l'observance, interaction médicamenteuse. En raison de la diminution possible des concentrations plasmatiques des IP au 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse, certains experts préconisent un dosage 2 semaines environ après mise en route d'un traitement. Toutefois, l'intérêt d'un tel dosage systématique n'a jamais été étudié. Il est donc possible mais non recommandé.

*Le soutien à l'observance* fait partie de chaque consultation. Les effets indésirables, en particulier digestifs, doivent être prévenus. Il faut évaluer la situation sociale et administrative d'une part, relationnelle et psychologique d'autre part. Lorsque des difficultés d'observance sont à craindre, il faut impliquer, outre le médecin, le travailleur social, infirmier, pharmacien ou psychologue formé à l'éducation thérapeutique, parfois des médiateurs. 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*

Le suivi durant le post-partum doit être programmé avant l'accouchement et, en particulier, la poursuite et/ou l'adaptation du traitement antirétroviral, lesquels doivent être mentionnés dans le dossier obstétrical.

Un traitement antirétroviral prescrit à visée de prévention de la TME, sans indication maternelle, peut être arrêté après l'accouchement. Puisque les études menées chez des adultes en dehors de la grossesse ont montré que les interruptions programmées de traitement ont une influence défavorable sur l'évolution de l'infection à VIH, on doit s'interroger sur la sécurité de cet arrêt post-partum. Il s'agissait de populations de patients ayant des taux de lymphocytes CD4 très inférieurs à ceux des femmes enceintes éligibles à l'arrêt de traitement à l'accouchement. D'autre part, l'utilisation de traitements suboptimaux, notamment la névirapine monodose ou la bithérapie zidovudine + lamivudine, peut entraîner la sélection de virus résistants [34]. Cela ne concerne pas l'utilisation de multithérapies suppressives [35, 36, 37]. Les données actuelles ne montrent aucun retentissement défavorable pour la femme, en termes de résistances ou de progression de l'infection à VIH. Notamment, dans la cohorte EPF, l'évolution de la charge virale sous multithérapie ultérieure n'est pas modifiée chez les femmes ayant reçu un traitement de prévention de la TME à la grossesse précédente par rapport aux femmes naïves de tout traitement. Lorsque le traitement comporte la névirapine, dont la demi-vie est longue, celle-ci est interrompue en premier alors que 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. Dans tous les cas, la femme doit être revue pour le suivi de son infection par le VIH avec un bilan dans un délai de 1 à 2 mois après l'accouchement.

S'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 adaptée dans la semaine qui suit l'accouchement si elle avait été modifiée pendant la grossesse. Le cas échéant le traitement peut être modifié après l'accouchement.

Le suivi ne se limite pas au traitement antirétroviral. Sur le plan gynécologique, la discussion d'une contraception doit intervenir rapidement après l'accouchement. Sur le plan social, la prise en charge conjointe de la mère et de l'enfant en maison maternelle est souhaitable chez les femmes en situation de précarité. Enfin, 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 rapporté que 25 % des femmes cessent d'avoir un suivi régulier après l'accouchement et 11 % sont perdues de vue. Il importe que le pédiatre qui suit l'enfant encourage la mère à continuer son propre suivi.

#### *Allaitement*

L'allaitement «sécurisé» est le domaine de la prévention de la TME où la recherche est la plus intense actuellement. L'enjeu est crucial en Afrique, où se concentrent 90 % des enfants exposés au VIH et où l'allaitement artificiel augmente la mortalité infantile. Deux approches sont actuellement validées [38] ; d'une part, la poursuite du traitement antirétroviral chez la mère et, d'autre part, la poursuite de la prophylaxie chez l'enfant pendant la période d'allaitement. Cependant, aucune approche n'est efficace à 100 %, et le seul moyen d'éviter tout risque «résiduel» de transmission est l'allaitement artificiel, qui est sans danger dans le contexte français. Il est important de soutenir les femmes pour l'allaitement artificiel, en sachant écouter leurs craintes vis-à-vis de l'entourage et leurs frustrations en tant que mères. Pour éviter les douleurs d'une montée laiteuse, un inhibiteur de la prolactine est prescrit en l'absence de contre-indication.

Tableau 1. Résumé des données disponibles pour l'utilisation des antirétroviraux pendant la grossesse

ARV	Problèmes grossesse	Rationnel pour utilisation	Commentaires
<b>RECOMMANDÉ</b>			
<b>INTI</b>			
Zidovudine AZT	Toxicité mitochondriale NN (II a) Toxicité hématologique (mère et enfant)	ARV de référence depuis 1994 (AI)	Reste la base de la prévention de la TME malgré les toxicités
Lamivudine 3TC	Toxicité mitochondriale NN (NP-II b)	Largement utilisé et étudié depuis 1997. Utilisation dans HAART, grade (AIIa) bithérapie TME 1 % (NPIIa)	Associer à la zidovudine dans le cadre d'une trithérapie
<b>IP</b>			
Lopinavir/r	Sous-dosage possible (3 <sup>e</sup> trimestre) – Parfois problèmes de tolérance digestive	IP le plus utilisé et étudié : données d'efficacité et tolérance (BIIa) Essai français en cours en monothérapie pour prévention TME	Option largement validée en trithérapie, posant peu de problèmes
Saquinavir/r		Bonne tolérance, PK peu modifiée par la grossesse (BIIa)	Peu utilisé
<b>ALTERNATIVES</b>			
<b>INTI</b>			
Abacavir ABC	5 % hypersensibilité à l'initiation, typage HLA B*5701 nécessaire – Peu d'études spécifiques grossesse	Intérêt en cas de contre-indication ou résistance à zidovudine. Toxicité mitochondriale moindre que zidovudine (C)	
Ténofovir TDF	Tubulopathie, déminéralisation os enfant ? Moyens de suivi des toxicités pour l'enfant inconnus	Bonne tolérance chez l'adulte, toxicité mitochondriale moindre que zidovudine. Étudié en traitement court à l'accouchement (IIa), quelques données de cohortes (C)	Nécessité de recherches avec suivi des enfants exposés
Emtricitabine FTC		Équivalent à 3TC	
Didanosine ddl	Toxicité mitochondriale – Acidose lactique (D4T ddl) – Quelques cas de tumeurs cérébrales chez les enfants exposés	Études de phase II et de cohortes assez nombreuses (BIIb)	
Stavudine d4T	Toxicité mitochondriale connue hors grossesse, potentiellement délétère pour fœtus. Acidose lactique	Études de phase II et de cohortes assez nombreuses (BIIb)	Ne doit plus être utilisé
<b>IP</b>			
Indinavir/r	Sous-dosages possible (3 <sup>e</sup> trimestre)	Antirétroviral ancien, disposant de données de séries et de cohortes (BII-b)	
Atazanavir/r	Hyperbilirubinémie chez le fœtus et nouveau-né	Quelques études prospectives chez la femme enceinte, PK peu modifiée par la grossesse si potentialisé, tolérance maternelle généralement bonne	De plus en plus utilisé. Prévoir de potentialiser par le ritonavir pour éviter les sous-dosages pendant la grossesse
Fosamprenavir/r		Quelques données de cohortes avec amprenavir et fosamprenavir, (CII)	

ARV	Problèmes grossesse	Rationnel pour utilisation	Commentaires
Darunavir/r		Puissance d'action et tolérance hors grossesse, peu de données chez la femme enceinte (c)	Données de tolérance et toxicité pendant la grossesse à recueillir
<b>INNTI</b>			
Névirapine	Toxidermies, insuffisance hépatique aiguë (II a), Risque de résistance (Ia) : problème diminué dans le cadre de la poursuite d'un traitement antirétroviral	Utilisation large au plan mondial, nombreux essais thérapeutiques (Ia) - Efficacité en monodose : seule ou en association avec zidovudine (TME 2%) - Pas de bénéfice surajouté à HAART (Ia) Efficacité et tolérance égale ou supérieure pour trithérapie avec NVP vs trithérapie avec IP	Eviter initiation pendant la grossesse, poursuite de la NVP possible si traitement en cours. Intérêt pour prophylaxie TME de «rattrapage», (A)
<b>Inhibiteur de fusion</b>			
Enfuvirtide T20	Voie injectable Problématique des virus multi-résistants (risque d'inefficacité et résistances au T20)	Absence de passage placentaire, donc pas de risque de toxicité chez le fœtus - Peu de toxicité pour la patiente (B) Action rapide	Intérêt en cas d'échappement viral et de prise en charge tardive et problème d'observance.
<b>NON RECOMMANDÉS DONNÉES INSUFFISANTES (III)</b>			
Signaler/pharmacovigilance, remplacer si possible			
<b>INTI</b>			
AZT/3TC/ABC (Trizivir®)	Toxicité mitochondriale > mono- ou bi-INTI Efficacité < HAART avec IP (Ib)	Facilité d'observance, bonne tolérance digestive	Simple, mais toxicités de classe cumulées
<b>INNTI</b>			
Efavirenz EFV	Tératogénicité animale – Quelques cas de malformation chez l'humain (IIb), mais incidence serait similaire aux autres ARV et population générale Attention aux risques neuro-psychiatriques	Utilisation possible après l'organogénèse (12 SA) Essais thérapeutiques en cours (Afrique), mais pas encore de recul (C) après l'organogénèse (12 SA) mais pas de recul (NPIII)	Seul ARV contre-indiqué formellement au 1 <sup>er</sup> trimestre
Étravirine	Aucune donnée disponible		
<b>IP</b>			
Tipranavir	Aucune donnée disponible		
<b>Inhibiteur de fusion</b>			
Maraviroc	Aucune donnée disponible		
<b>Anti-intégrase</b>			
Raltégravir	Aucune donnée disponible – Passage placentaire chez l'animal	Action rapide. Intérêt en cas de multirésistance et prise en charge tardive	
<b>Combinaison fixe</b>			
TDF/FTC/EFV (Atripla®)	Risque tératogène de l'EFV au 1 <sup>er</sup> trimestre Problèmes de toxicité de TDF mal évalués	Simplicité de prise – Études en cours (Afrique)	EFV contre-indiqué formellement au 1 <sup>er</sup> trimestre

**Tableau 2 : suivi biologique d'une femme enceinte infectée par le VIH-1**

À adapter selon les antécédents, co-infections, événements cliniques médicaux et obstétricaux, et les molécules employées.

	1 <sup>er</sup> trimestre	2 <sup>e</sup> trimestre	3 <sup>e</sup> trimestre
Traitement efficace, bien toléré	CD4/ARN-VIH* Bilan tolérance** Glycémie à jeun	CD4/ARN-VIH* Bilan tolérance** Glycémie postcharge***	Mensuel : ARN-VIH* Bilan tolérance**
Traitement débuté ou modifié en cours de grossesse	Bilan préthérapeutique comportant génotype de résistance avant traitement Bilan tolérance** Glycémie à jeun	Mensuel : CD4/ARN-VIH* Bilan suivi + tolérance** Glycémie postcharge***	Mensuel : CD4/ARN-VIH* Bilan tolérance** Dosage IP****

\*En cas d'échec virologique, évaluation clinique, dosages IP, test génotypique de résistance

\*\* NFS plaquettes, transaminases ALAT, lipase, créatinine

\*\*\* Dépistage du diabète gestationnel à 24-28 SA (selon les recommandations usuelles pour la femme enceinte) par hyperglycémie orale à 50 g ou 75 g de glucose

\*\*\*\* Le dosage d'IP peut être proposé 2 semaines après mise en route du traitement (absence de consensus à ce sujet, ainsi que sur l'éventuelle augmentation de posologie en cas de sous-dosage)

## 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 postnatale. 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 termes 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 postnatal est indiscutable en cas de traitement maternel suboptimal (1a) [39]. Toutefois, son utilité est difficile à démontrer lorsque la mère reçoit une trithérapie prolongée et efficace durant la grossesse et que la charge virale maternelle est indétectable à l'accouchement [40].

Dans le doute, le traitement est maintenu sous forme de zidovudine monothérapie, seule molécule ayant l'AMM pour cette indication (tableau 3 p. 176). La connaissance sur l'usage en période néonatale des autres molécules est encore extrêmement réduite, limitée à la lamivudine, à la névirapine dose unique et au nelfinavir. Des données récentes issues d'essais d'allaitement sécurisé en Afrique mettent aussi en évidence une bonne tolérance de la névirapine en prophylaxie au long cours chez le nouveau-né [38].

Le nelfinavir bien que réintroduit après son retrait du marché en 2007 n'est en pratique plus utilisé. L'expérience continue à s'accumuler autour de l'utilisation du lopinavir/r chez le nouveau-né à terme. 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). 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. Cela est renforcé par la description récente d'une toxicité cardiaque probable du lopinavir/r/v chez 2 jumeaux prématurés

[41]. 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 elle 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 (tableau 3 p. 176).

*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 (voir section « Grossesse »), ont une charge virale plasmatique à l'accouchement < 1 000 copies/mL, et dont l'accouchement s'est déroulé sans complication.

Le traitement de référence reste la zidovudine en monothérapie. Le traitement doit être débuté le plus tôt possible dans les 12 premières heures qui suivent la naissance, à la dose de 2 mg/kg toutes les 6 heures chez le nouveau-né à terme, sans adaptation ultérieure de dose lors de la prise de poids (IIa B). Une étude pharmacologique suggère que l'administration de la dose totale en 2 prises est possible soit 4 mg/kg deux fois par jour. Ce mode d'administration peut ainsi faciliter l'observance. La voie intraveineuse peut être utilisée (1,5 mg/kg toutes les 6 heures ou 3 mg/kg toutes les 12 heures) si le nouveau-né est dans l'incapacité de prendre la forme orale.

Une réduction de la durée du traitement préventif de 6 à 4 semaines est acceptable (CIII). Elle ne repose toutefois que sur des données préliminaires de certaines cohortes européennes ne montrant pas d'augmentation de la transmission lors d'un traitement de 4 semaines.

*Le nouveau-né à terme avec risque élevé de transmission : renforcement du traitement préventif*

Les facteurs de risque liés à une transmission du virus à l'enfant ont été décrits ci-dessus (section « Grossesse »). Des données récentes issues de l'EPF ont confirmé l'intérêt du renforcement du traitement préventif avec au moins deux antirétroviraux chez le nouveau-né, quand la mère n'avait pas reçu de traitement pendant la grossesse. Le taux de transmission était significativement plus faible quand le nouveau-né avait eu un renforcement de la prophylaxie par rapport à une monothérapie d'AZT. Les données concernant l'intérêt d'un renforcement chez les nourrissons dont les mères étaient traitées sont en cours d'analyse. La décision de renforcement, qui n'est actuellement pas fondée sur des preuves scientifiques, est empirique dans l'attente de ces résultats.

Ainsi le renforcement du traitement préventif de la TME chez le nouveau-né est indiscutablement recommandé si la mère n'a pas reçu de prévention durant la grossesse (IIa); il est à considérer si le traitement pendant la grossesse a été d'une durée insuffisante pour contrôler la charge virale en fin de grossesse (prise en charge tardive, au cours du 3<sup>e</sup> trimestre) et/ou si la charge virale maternelle reste élevée (ARN-VIH plasmatique > 1 000 copies/mL) à l'accouchement (IIb). Dans ces dernières situations l'intérêt du renforcement doit être réévalué après discussion avec un expert.

En cas 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 aussi le renforcement 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 trithérapies chez les mères. Toutefois, même en cas de répllication virale maternelle indétectable, les experts recommandent un renforcement du traitement post-natal en cas d'hémorragie obstétricale anténatale ou de blessures du nouveau-né pendant l'extraction (CIII).

Chez le nouveau-né à terme 3 schémas possibles de renforcement peuvent être proposés pour une durée totale de 4 semaines : AZT + 3TC + lopinavir/r avec les difficultés d'administration et de tolérance que peut poser le lopinavir/r et donc la nécessité de grande prudence lors de l'utilisation de cette molécule (III), AZT+ 3TC+ névirapine en dose unique (à la naissance), AZT + 3TC + névirapine en une prise quotidienne pendant 15 jours. L'inconvénient des deux derniers schémas est le risque d'induction rapide de mutations

de résistance à la névirapine en cas d'infection du nourrisson (Ia), justifiant la poursuite de la bithérapie d'AZT + 3TC au moins 15 jours après la dernière prise de névirapine. En l'état actuel des connaissances il est impossible de privilégier une option par rapport à l'autre en termes de toxicité et/ou d'efficacité.

Le traitement est à débiter le plus tôt possible après la naissance, impérativement avant 48-72 h de vie. Au-delà, la mise en place d'un traitement renforcé sera discutée au cas par cas mais perd probablement de son intérêt.

Il convient de noter que ces trithérapies préventives n'ont pas été évaluées en termes d'efficacité ni de tolérance (III). 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, imposant le plus souvent une hospitalisation, au moins pour les premiers jours. Dans tous les cas, l'allaitement maternel reste contre-indiqué.

### *Le nouveau-né 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 (IIa). Si le terme est supérieur ou égal à 30 SA, cette dose unitaire sera, à partir de 15 jours de vie, administrée toutes les 8 heures. Si le terme est inférieur à 30 SA, le schéma initial de traitement restera inchangé toute la durée de 4 semaines de traitement. 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 poids inférieur à 1000 g est recommandé afin d'adapter les doses unitaires (III). Toutefois, les délais observés pour obtenir les résultats des dosages en rendent l'interprétation délicate, compte tenu de la maturation de la glucuroconjugaison survenant vers J15.

Enfin une augmentation de la fréquence des entérocolites ulcéro-nécrosantes a été rapportée chez les nouveau-nés prématurés de mères séropositives pour le VIH. Le lien avec l'utilisation de la zidovudine que ce soit par voie intraveineuse ou orale n'a pu être démontré et ce risque n'a pas été retrouvé dans la cohorte EPF. Cependant, dans la mesure où la suspension de zidovudine est très osmolaire (3600 mOsm/dose kg), il est recommandé de la diluer au 1/10 avant de l'administrer par voie orale à un nouveau-né prématuré (III).

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 (tableau 3). En outre, la voie orale n'est pas toujours possible. Seule la zidovudine est disponible en forme intraveineuse, associée éventuellement à la névirapine orale 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 < 33 SA (si la charge virale maternelle à l'accouchement > 500 copies/mL) ou chez le prématuré ≥ 33 SA présentant un risque élevé de transmission, l'intensification recommandée quand la voie orale n'est pas possible est l'association de la zidovudine par voie IV à une dose unique de névirapine orale (durée totale d'AZT 4 semaines) ; si la voie orale est possible, l'association de zidovudine, lamivudine (durée 4 semaines) et névirapine (2 semaines ou dose unique) débutée dans les premières heures de vie. Le lopinavir/r est contre-indiqué.

Dans les autres situations de prématurité sans critères d'intensification la zidovudine en monothérapie reste le traitement prophylactique de référence du nouveau-né, et, comme chez l'enfant né à terme, la durée de la prophylaxie peut être réduite à 4 semaines.

### *Résistance du virus maternel aux antirétroviraux*

La mise en évidence d'un virus résistant aux antirétroviraux chez la mère 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 bénéfice/risque de l'utilisation de molécules dont la tolérance et la pharmacologie sont mal connues, voire inconnues, chez le nouveau-né.

**Tableau 3. Posologie des antirétroviraux chez le nouveau-né**

Molécule	Formulation Particularités		Dose/24 h	AMM	
Zidovudine Rétrovir® AZT	Sirop IV	10 mg/mL 200 mg/20 mL à diluer dans une solution isotonique glucosée	Terme ≥ 35 SA	Per os : 4 mg/kg x 2 IV : 1,5 mg/kg x 4	PTME
			Terme < 35 SA Dosage chez le prématuré	Prématuré 30-35 SA : AZT 2 mg/kg x 2 (ou 1,5 mg/kg x 2 si IV) de J0 à J15 puis x 3 au-delà de J15  Prématuré de terme < 30 SA ou PN < 1000 g AZT 2 mg/kg x 2 (ou 1,5 mg/kg x 2 si IV)	
Lamivudine Épivir® 3TC	Sirop	10 mg/mL		2 mg/kg x 2	À partir de 3 mois
Stavudine Zérit® D4T	Sirop à reconstituer à garder à + 4°	1 mg/mL		J0-J14 : 0,5 mg/kg x 2  À partir de J15 : 1 mg/kg x 2	Naissance pour enfant infecté
Didanosine Videx® ddl	Sirop à recons- tituer incluant un antiacide, à garder à + 4°	10 mg/mL	À jeun	100 mg/m <sup>2</sup> x 1 (ou 50 mg/m <sup>2</sup> x 2)	À partir de 3 mois
Névirapine Viramune®	Sirop	10 mg/mL	À employer dans le cadre d'une multithérapie	Monodose : 2 mg/kg en prise unique à la naissance  Tt continu : 2 mg/kg x 1 la 1 <sup>re</sup> semaine puis 4 mg/kg x 1 la 2 <sup>e</sup> semaine (4 mg/kg x 1 d'emblée si la mère a reçu plus de 3 j de NVP)	À partir de 2 mois
Lopinavir/rtv Kaletra®	Suspension	80 mg de lopinavir et 20 mg de ritonavir par mL	*Peu de données disponibles *Contre-indiqué chez le prématuré *Attention au risque de surdosage *Dosage J3 et J15	Poids 2 à 4 kg : 20 mg/kg x 2 de lopinavir  Poids 4 à 6 kg : 15 mg/kg x 2 de lopinavir	Pas d'AMM

Le type de prévention postnatale pour 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 :

- La résistance du virus maternel à la zidovudine avec une charge virale plasmatique maternelle < 50 copies/mL à l'accouchement : prophylaxie par zidovudine en monothérapie ;
- La résistance à la zidovudine avec une charge virale plasmatique maternelle > 50 copies/mL et < 1000 copies/mL à l'accouchement, différentes options peuvent être proposées : discussion au cas par cas de l'intensification de la prophylaxie postnatale avec un expert virologue et pédiatre ;
- La résistance à d'autres molécules que la zidovudine avec une charge virale plasmatique maternelle > 50 copies/mL et < 1000 copies/mL à l'accouchement : prophylaxie par la zidovudine en monothérapie ;

– Quel que soit le profil de résistance avec une charge virale plasmatique maternelle > 1000 copies/mL à l'accouchement : discussion au cas par cas de l'intensification de la prophylaxie postnatale 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 données 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 susceptibilité spécifique du VIH-2 aux antirétroviraux avec en particulier l'inefficacité de la névirapine, et la moindre sensibilité à certains IP (voir chapitre 12).

## **Prise en charge initiale du nouveau-né – prophylaxie des infections opportunistes – 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 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 le moins traumatique possible compte tenu de la présence documentée de virus dans l'estomac ou dans les sécrétions naso-pharyngées.

### *Allaitement*

L'allaitement maternel est contre-indiqué (Ia). Des études récentes en Afrique montrent qu'un traitement antirétroviral chez la mère ou chez l'enfant pendant toute la durée de l'allaitement diminue fortement le risque de transmission par le lait, mais ne le supprime pas. L'allaitement artificiel reste la seule prévention totalement efficace de la transmission postnatale par l'allaitement et n'entraîne pas de risque pour la santé de l'enfant dans les pays industrialisés.

Le risque de contamination postnatale de type « horizontal » est tout à fait exceptionnel en France ; des observations récentes ont cependant attiré l'attention sur le risque potentiel de contamination 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 % rendent 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-contamination. Le statut de la mère vis-à-vis de l'hépatite B doit être systématiquement vérifié pour permettre rapidement la prise en charge sérovaccinale adaptée pour le nourrisson.

## **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-VIH-1 à partir des cellules sanguines, ou par PCR ARN-VIH-1 plasmatique. La sensibilité de ces deux marqueurs est équivalente.

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 (exemple : infection par un virus VIH-1 Groupe O ou par VIH-2). Il s'agit le plus souvent d'infections survenant chez des femmes d'origine africaine.

Pour poser le diagnostic d'infection à VIH chez le nouveau-né, il est nécessaire d'avoir deux prélèvements positifs, quels que soient la technique utilisée et le moment des prélèvements.

Inversement, pour poser un diagnostic de non-infection, il faut deux prélèvements négatifs après l'âge d'un mois dont l'un réalisé au moins un mois après 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 cas de traitement préventif de la TME par multithérapie, la sensibilité des tests diagnostiques est moins bonne tant que l'enfant reçoit un traitement antirétroviral. Il faut donc deux prélèvements négatifs après la période de traitement pour considérer un enfant comme définitivement non infecté, quelle que soit la méthode utilisée.

En pratique, la recherche du virus est effectuée à la naissance, à 1, 3 mois et 6 mois. Un résultat positif doit être immédiatement contrôlé sans attendre l'échéance suivante.

Certains experts recommandent une sérologie VIH systématique à l'âge de 18 mois dans le cadre du suivi virologique long terme du nourrisson (délai nécessaire pour obtenir la disparition des anticorps maternels chez l'enfant non contaminé).

En cas d'allaitement maternel, même partiel, pratiqué malgré la contre-indication, il est nécessaire de rechercher l'infection, y compris dans les trois mois qui suivent l'arrêt définitif de l'allaitement. Si l'enfant a moins de 18 mois et que sa sérologie VIH soit positive, une recherche de virus permettra de poser le diagnostic. Au contraire si l'enfant a plus de 18 mois, un test sérologique 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. Les règles de prescription des tests diagnostiques sont les mêmes que celles décrites pour VIH-1, en soulignant la nécessité des deux prélèvements négatifs pour affirmer une non-infection et celle de deux prélèvements positifs pour un diagnostic d'infection. 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 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 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 son remplacement par une autre molécule en cas de risque élevé de transmission. L'intérêt de tests biologiques spécifiques de souffrance mitochondriale tels 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 est nécessaire de surveiller la bilirubinémie à la naissance et dans les premiers jours. La surveillance des enfants exposés au ténofovir *in utero* n'est pas encore clairement définie en raison de la complexité de l'analyse du métabolisme tubulaire rénal et de l'ostéodensitométrie chez le nourrisson.

Tout événement clinique inexpliqué, y compris chez un enfant non infecté, doit faire l'objet d'une investigation approfondie, d'une déclaration au centre de pharmacovigilance régional ([www.centres-pharmacovigilance.net/](http://www.centres-pharmacovigilance.net/)) ainsi qu'au centre de coordination de l'EPF (pour les nourrissons inclus dans l'EPF : <http://u569.kb.inserm.fr/epf/>). Ces structures qui travaillent en étroite collaboration sont aussi en lien avec l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, AFSSAPS ([www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)).

Si l'enfant reste asymptomatique, le suivi est interrompu à 18-24 mois; il doit être poursuivi autant que nécessaire en cas de symptomatologie inexplicée, notamment neurologique. Il n'y a pas à ce jour de programme actif de suivi à long terme lorsque l'enfant est resté asymptomatique jusqu'à la fin du suivi usuel. Dans le cas contraire l'évaluation diagnostique du symptôme est organisée selon les bonnes pratiques cliniques et peut justifier un suivi prolongé. 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 séropositives bénéficient d'une prise en charge à 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, haltes-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-contamination 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 de la vaccination mais aussi 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. Cette situation 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-psychosocial de la mère sera particulièrement renforcé dans cette situation. Toutefois, la mère doit être avertie que le pédiatre ne peut cacher à un père disposant de l'autorité parentale les informations médicales concernant son enfant.

### **Accompagnement psychologique dans le cadre de la prise en charge des nourrissons de mères séropositives – Relations avec les parents**

Le risque de transmettre le virus à son enfant génère angoisse et troubles dépressifs qui peuvent retentir sur la qualité des relations parents-enfant dans les mois qui suivent la naissance. Le premier entretien qui suit l'accouchement est fondamental. 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.

Lorsque la mère a appris sa séropositivité pendant la grossesse, le premier entretien est souvent centré sur la façon dont elle a vécu l'annonce. À qui en a-t-elle parlé? Prend-elle bien son traitement? Avec qui partage-t-elle l'administration du traitement à l'enfant? Il faut rappeler que l'allaitement maternel est proscrit, en permettant à la mère d'exprimer sa frustration de ne pas pouvoir donner le sein.

Enfin il est fondamental d'aborder la question des modes de transmission du virus : beaucoup de mères séropositives 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 psychomoteur et intellectuel.

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 mères-enfants qui vivent souvent isolés, sans famille, à l'écart de la société, avec un réseau social inexistant ou très restreint.

Les objectifs sont :

- repérer la détresse psychique des parents et surveiller la qualité des relations parents-enfant dans la période qui précède et qui suit l'annonce du diagnostic virologique de l'enfant : s'assurer de l'existence de liens d'attachement réciproques, 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.

### **Points forts « Désir d'enfants »**

- La discussion sur les possibilités de procréation fait partie du suivi d'une personne infectée par le VIH.
- L'information du partenaire est essentielle, comportant deux aspects, le partage du secret concernant l'infection à VIH et les informations sur les modalités possibles et risques de la procréation.
- La fertilité féminine diminue avec l'âge, notamment en cas d'infection par le VIH, ce qui justifie de ne pas retarder l'évaluation du pronostic de fertilité et la prise en charge chez les femmes après 35 ans.
- Le risque de transmission du VIH lors de rapports non protégés est très faible en cas de charge virale plasmatique indétectable au long cours et en l'absence d'IST ou d'inflammation du tractus génital.
- Il n'y a pas de situation dans laquelle on peut affirmer que le risque de transmission sexuelle du VIH est nul; l'AMP est le moyen le plus sûr d'éviter la contamination du partenaire.
- Le principal risque pour l'enfant d'un couple dont un des membres est infecté par le VIH est la transmission du VIH lorsque la mère est infectée.

### **Le groupe d'experts recommande :**

- d'aborder le désir d'enfant dans le cadre du suivi et d'adresser les personnes qui souhaitent procréer à une consultation préconceptionnelle spécialisée avec bilan de fertilité (BIII);
- de choisir les antirétroviraux compatibles avec une grossesse lorsqu'une femme infectée a un projet d'enfant (BIIa);

- de conseiller et d'expliquer l'auto-insémination chez la femme infectée par le VIH pour prévenir l'infection d'un partenaire séronégatif (BIII);
- d'orienter vers l'AMP les couples dont l'homme est infecté qui souhaitent procréer (AIIa);
- d'apporter selon chaque situation une aide à un couple dûment informé qui ne souhaite pas avoir recours à l'AMP (CIII).

### Points forts «Aide médicale à la procréation»

- Lorsque l'homme, la femme ou les deux sont infectés par le VIH, l'AMP répond à deux objectifs :
  - permettre au couple de procréer sans renoncer aux méthodes de protection contre la transmission du VIH;
  - traiter une infertilité du couple.
- Lorsque l'AMP est utilisée pour un couple dont l'homme est séropositif, aucune contamination n'a été rapportée chez la femme ou chez l'enfant à ce jour.
- L'AMP dans le contexte de l'infection à VIH doit respecter les règles de bonnes pratiques (arrêté du 11 avril 2008), notamment pour la prévention des risques viraux et des risques de grossesse multiple; tout incident doit être déclaré à l'Agence de la biomédecine (conformément au décret n° 2008-588 du 19 juin 2008).
- Lorsque l'AMP est possible, plus de la moitié des couples peuvent espérer avoir un enfant.
- Le traitement antirétroviral préalable de l'homme ou de la femme n'est pas requis de façon systématique pour l'AMP.

### 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 les couples inféconds (AIII);
- que la situation des couples ne bénéficiant pas de l'assurance-maladie ou de documents attestant de leur présence régulière sur le territoire français ne constitue pas un obstacle *a priori* et soit examinée au cas par cas, en vue de l'objectif prioritaire de la prévention de la transmission de l'infection par le VIH (CIII).
- que l'évaluation et la recherche sur l'AMP dans le contexte de l'infection VIH soient poursuivies (CIII).

### Points forts «Accompagnement de la procréation naturelle»

- Lorsque la femme est infectée par le VIH, la procréation naturelle est possible par auto-insémination.
- Lorsque les deux membres du couple sont infectés par le VIH, reçoivent chacun un traitement antirétroviral au long cours et ont une charge virale plasmatique indétectable, le risque de surcontamination lors de rapports non protégés est négligeable.
- Dans les couples stables sérodifférents dont l'homme est infecté par le VIH, le risque de transmission par un rapport sexuel non protégé est estimé à moins de 1 p. 10000 dans les conditions d'une charge virale indétectable depuis plus de

**6 mois sous multithérapie et en l'absence d'autres infections sexuellement transmissibles ou d'inflammation du tractus génital.**

- L'accompagnement médical de la procréation naturelle dans ces circonstances n'est pas encore évalué, mais apparaît comme une aide à la réduction des risques;
- Dans les cas où l'AMP est récusée pour le motif d'insuffisance ovarienne, les couples ne devraient pas se tourner par découragement vers la procréation naturelle, pour une chance de grossesse qui serait alors minime.

### **Le groupe d'experts recommande :**

- de proposer une information et une évaluation aux couples qui envisagent une procréation naturelle (BIIb);
- d'évaluer la situation de ces couples pour :
  - . les conditions virologiques : traitement antirétroviral au long cours (plus de 6-12 mois) avec bonne observance et charge virale plasmatique indétectable (AII);
  - . les conditions locales : absence d'infection, inflammation ou plaie génitale chez l'homme ou chez la femme (vérifiée au besoin avec l'aide de prélèvements microbiologiques ou/et spermioles) (AII);
  - . la fertilité de l'homme et de la femme : les explorations sont à adapter selon l'âge et les antécédents (CIII).
- d'aider le couple à repérer la période d'ovulation pour limiter les rapports non protégés à la période de l'ovulation (BIIb);
- de suivre la sérologie VIH chez la femme, qu'il y ait succès ou échec des tentatives (BIIa).

### **Points forts « Dépistage »**

- La proposition systématique de dépistage de l'infection VIH à toute femme enceinte est une obligation réglementaire; ce dépistage ne peut être réalisé qu'en l'absence d'opposition de sa part.
- En cas de contamination pendant la grossesse, le risque de transmission mère-enfant est élevé, or le nombre de femmes exposées au VIH pendant la grossesse, notamment par un partenaire porteur du virus, est inconnu.

### **Le groupe d'experts recommande (AIIa) :**

- de proposer un contrôle sérologique à la consultation du 6<sup>e</sup> mois de grossesse aux femmes séronégatives exposées, en particulier si le partenaire est séropositif;
- de proposer un test rapide de dépistage chez toute femme dont le statut VIH est inconnu à l'arrivée en travail;
- d'inciter le dépistage des futurs pères (conformément aux recommandations de la HAS) par des campagnes d'information de masse;
- de proposer le dépistage chez toute femme consultant pour IVG.

### **Points forts « 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 pour objectif d'éviter la transmission du VIH par un contrôle précoce de la charge virale maternelle, si possible indétectable, au moment de l'accouchement.

- Le risque de TME du VIH-1 est de 0,3 % lorsque la charge virale maternelle à l'accouchement est < 50 copies/mL, indépendamment du traitement utilisé.
- La toxicité des antirétroviraux au cours de la grossesse reste une préoccupation importante, et une pharmacovigilance particulière est recommandée pour les molécules récentes.

### Le groupe d'experts recommande :

- chez une femme recevant un traitement avant d'être enceinte, le poursuivre s'il est efficace et bien toléré, sauf s'il comporte un médicament contre-indiqué (cas de l'efavirenz); tout en privilégiant, dans la mesure du possible, les antirétroviraux recommandés en première intention chez la femme enceinte (AIIb);
- chez une femme qui n'a pas besoin d'un traitement pour elle-même, débiter le traitement pour la prévention de la TME au plus tard à 26 semaines d'aménorrhée, d'autant plus précocement, entre 14 et 26 SA, qu'il y a une charge virale élevée ou un facteur de risque d'accouchement prématuré (BIIa);
- d'utiliser, sauf cas particuliers, une trithérapie associant deux INTI et un IP (AIIa), en privilégiant zidovudine + lamivudine (AIIa), et parmi les IP ceux pour lesquels le recul est le plus long;
- la césarienne systématique n'est recommandée qu'en cas d'indication obstétricale ou de charge virale > 400 copies/mL (BIIa);
- de réaliser (en l'absence de contre-indication) une perfusion de zidovudine pendant l'accouchement. On peut surseoir à cette perfusion en cas de charge virale indétectable au long cours confirmée par un contrôle datant de moins d'un mois, mais seulement après discussion pluridisciplinaire;
- d'assurer un suivi multidisciplinaire rapproché, organisé au mieux au moins une fois en hospitalisation de jour permettant de regrouper les différents intervenants autour de la femme.

### Points forts «Enfant né d'une mère infectée par le VIH»

- Le diagnostic précoce se fait par PCR ADN-VIH-1 ou PCR ARN-VIH-1 ou VIH-2. L'absence de transmission mère-enfant peut être affirmée après deux examens PCR négatifs dont un au moins 1 mois après l'arrêt du traitement prophylactique de l'enfant, quelle que soit la durée effective du traitement.
- Une sérologie vers 18-24 mois, à l'occasion d'un bilan permettant d'évaluer le développement de l'enfant à distance des expositions périnatales aux antirétroviraux, reste justifiée pour identifier les très rares cas de contamination postnatale, notamment par allaitement méconnu.

### Le groupe d'experts recommande :

- un traitement postnatal prophylactique par la zidovudine pendant 4 semaines (AIIa);
- le renforcement du traitement postnatal dès la naissance, dans les cas suivants :
  - . la mère n'a pas reçu de traitement durant la grossesse (AIIa),
  - . la charge virale maternelle plasmatique est élevée (> 1 000 copies/mL) à l'accouchement (BIIb),
  - . la charge virale maternelle est inconnue dans le cadre d'un traitement court (inférieur à 4-6 semaines) (BIIa);

- d'utiliser, en cas de renforcement du traitement prophylactique, chez le nouveau-né à terme, l'association zidovudine + lamivudine pendant 4 semaines en combinaison avec soit le lopinavir/r pendant 4 semaines, soit la névirapine pendant 15 jours, soit la névirapine monodose à la naissance. Chez le prématuré de moins de 33 SA, le seuil de renforcement est abaissé à 500 copies/mL de charge virale maternelle à l'accouchement pour le prématuré de moins de 33 SA ; les options de renforcement sont les mêmes que pour le nouveau-né à terme mais le lopinavir/r est contre-indiqué. Si la voie orale est impossible, débiter par AZT IV et névirapine monodose (BIII) ;
- de contre-indiquer strictement l'allaitement maternel pour les femmes infectées par le VIH en France (AI) ;
- de ne plus pratiquer la prévention systématique par le TMP-SMZ dans l'attente du diagnostic (BIII) ;
- de réaliser normalement le calendrier vaccinal, excepté le BCG qui est reporté après le diagnostic de non-infection.

## BIBLIOGRAPHIE

1. ATTIA S, EGGER M, MÜLLER M et al. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy : systematic review and meta-analysis. *AIDS*, 2009, 23 : 1397-1404.
2. PASQUIER C, SAUNÉ K, RAYMOND S et al. Determining seminal plasma human immunodeficiency virus type 1 load in the context of efficient highly active antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol*, 2009, 47 : 2883-2887.
3. DULIOUST E, LERUEZ-VILLE M, GUIBERT J et al. No detection of HIV-1-RNA in semen of men on efficient HAART in the past 4 years of a 2002-2009 survey. *AIDS*, 2010, 24 : 1595-1598.
4. OHL J, PARTISANI M, DEMANGEAT C et al. Altération des marqueurs de la réserve ovarienne chez les femmes infectées par le VIH. *Gynecol Obstet Fertil*, 2010, 38 : 313-317.
5. GUIBERT J, LERUEZ-VILLE M, DULIOUST E et al. Aide médicale à la procréation chez les personnes infectées par le VIH. *Presse Med*, 2008, 37 (6 Pt 2) : 998-1006.
6. 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. *Gynecol Obstet Fertil*, 2007, 35 : 912-916.
7. BUJAN L, HOLLANDER L, COUDERT M et al. CREATHe network. 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.
8. 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. 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. Briat A, Dulouost E, Galimand J et al. Hepatitis C virus in the semen of men coinfecting with HIV-1 : prevalence and origin. *AIDS*, 2005, 19 : 1827-35.
11. PATTERSON KB, LEONE PA, FISCUS SA et al. Frequent detection of acute HIV infection in pregnant women. *AIDS*, 2007, 21 : 2303-2308.
12. 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.
13. TUBIANA R, LE CHENADEC J, ROUZIOUX C et al. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load < 500 copies/mL at delivery : a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1). *Clin Infect Dis*, 2010, 50 (4) : 585-596.
14. JASSERON C, MANDELBROT L, TUBIANA R et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission : similar access for sub-Saharan African immigrants and for French women ? *AIDS*, 2008, 22 : 1503-1511.
15. SHAPIRO RL, HUGHES MD, OGWU A et al. Antiretroviral regimens in pregnancy and breast-feeding in Botswana. *N Engl J Med*, 2010, 362 : 2282-2294.
16. European Collaborative Study. Factors associated with HIV RNA levels in pregnant women on non-suppressive highly active antiretroviral therapy at conception. *Antivir. Ther*, 2010, 15 : 41-49.

17. TOWNSEND CL, CORTINA-BORJA M, PECKHAM CS et al. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS*, 2008, 22 : 973-981.
18. KATZ IT, SHAPIRO R, LI D, GOVINDARAJULU U et al. Risk factors for detectable HIV-1 RNA at delivery among women receiving highly active antiretroviral therapy in the women and infants transmission study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010, 54 : 27-34.
19. GINGELMAIER A, GRUBERT TA, KOST BP et al. Mitochondrial toxicity in HIV type-1-exposed pregnancies in the era of highly active antiretroviral therapy. *Antivir. Ther*, 2009, 14 : 331-338.
20. OUYANG DW, SHAPIRO DE, LU M et al. Increased risk of hepatotoxicity in HIV-infected pregnant women receiving antiretroviral therapy independent of nevirapine exposure. *AIDS*, 2009, 23 : 2425-2430.
21. KOURTIS AP, SCHMID CH, JAMIESON DJ, LAU J. Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery : a meta-analysis. *AIDS*, 2007, 21 : 607-615.
22. 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.
23. Benhammou V, Warszawski J, Bellec S et al. Incidence of cancer in children perinatally exposed to nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS*, 2008, 22 : 2165-77.
24. FOSTER C, LYALL H, OLMSCHIED B et al. Tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy and prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 : is it time to move on from zidovudine ? *HIV Med*, 2009, 10 : 397-406.
25. ARRIVÉ E, CHAIX M, NERRIENET E et al. Tolerance and viral resistance after single-dose nevirapine with tenofovir and emtricitabine to prevent vertical transmission of HIV-1. *AIDS*, 2009, 23 : 825-833.
26. AZRIA E, MOUTAFOFF C, SCHMITZ T et al. Pregnancy outcomes in women with HIV type-1 receiving a lopinavir/ritonavir-containing regimen. *Antivir. Ther*, 2009, 14 : 423-432.
27. ZORRILLA CD, VAN DYKE R, BARDEGUEZ A et al. Clinical response and tolerability to and safety of saquinavir with low-dose ritonavir in human immunodeficiency virus type 1-infected mothers and their infants. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51 : 2208-2210.
28. FORD N, MOFENSON L, KRANZER K, MEDU L et al. Safety of efavirenz in first-trimester of pregnancy : a systematic review and meta-analysis of outcomes from observational cohorts. *AIDS*, 2010, 24 : 1461-1470.
29. BRIAND N, MANDELROT L, LE CHENADEC J et al. No relation between in-utero exposure to HAART and intrauterine growth retardation. *AIDS*, 2009, 23 : 1235-1243.
30. WILLIAMS PL, MARINO M, MALEE K et al. Neurodevelopment and in utero antiretroviral exposure of HIV-exposed uninfected infants. *Pediatrics*, 2010, 125 : 250-260.
31. BURGARD M, JASSERON C, MATHERON S et al. Mother-to-child transmission of HIV-2 infection from 1986 to 2007 in the ANRS French Perinatal Cohort EPF-CO1. *CID* (sous presse).
32. BOER K, ENGLAND K, GODFRIED MH et al. Mode of delivery in HIV-infected pregnant women and prevention of mother-to-child transmission : changing practices in Western Europe. *HIV Med* [Internet], 2010 Jan 4 [cité 2010 fév. 20].
33. MANDELROT L, JASSERON C, EKOUKOU D et al. Amniocentesis and mother-to-child HIV transmission in the ANRS French Perinatal Cohort. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 200 : 160. e1-9.
34. COFFIE PA, EKOUVEI DK, CHAIX M et al. Maternal 12 month response to antiretroviral therapy following prevention of mother-to-child transmission of HIV type 1, Ivory Coast, 2003-2006. *Clin Infect Dis*, 2008, 46 : 611-621.
35. GINGELMAIER A, EBERLE J, KOST BP et al. Protease inhibitor-based antiretroviral prophylaxis during pregnancy and the development of drug resistance. *Clin. Infect. Dis*, 2010, 50 : 890-894.
36. DELAUGERRE C, CHAIX ML, BLANCHE S et al. Perinatal acquisition of drug-resistant HIV-1 infection : mechanisms and long-term outcome. *Retrovirology*, 2009, 6 : 85.
37. PAREDES R, CHENG I, KURITZKES DR, TUOMALA RE. Postpartum antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected women receiving pregnancy-limited antiretroviral therapy. *AIDS*, 2010 Jan 2, 24 : 45-53.
38. CHASELA CS, HUDGENS MG, JAMIESON DJ et al. Maternal or infant antiretroviral drugs to reduce HIV-1 transmission. *N Engl J Med*, 2010, 362 : 2271-2281.
39. 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.
40. ENGLAND K, THORNE C. European Collaborative Study. Use of neonatal antiretroviral prophylaxis for prevention of mother-to-child transmission of HIV is decreasing in Western Europe. *Clin Infect Dis*, 2009, 48 : 1797-1800.
41. MCARTHUR MA, KALU SU, FOULKS AR et al. Twin preterm neonates with cardiac toxicity related to lopinavir/ritonavir therapy. *Pediatr Infect Dis J*, 2009, 28 : 1127-1129.

# 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 « Procréation et infection par le VIH ».)*

Grâce au traitement préventif de la transmission mère-enfant durant la grossesse, pas plus de 10 à 15 nouveau-nés infectés par le VIH-1 sont diagnostiqués chaque année en France. L'infection de l'enfant résulte alors d'un échec du dépistage ou d'une prophylaxie insuffisante [1]. En l'absence de statistique précise, le nombre d'enfants infectés par le VIH vivant en France reste estimé à environ 1 500 : un nombre croissant d'adolescents deviennent adultes et quittent le domaine de la pédiatrie mais en parallèle un nombre équivalent d'enfants infectés, nés en pays de forte endémie, sont diagnostiqués comme infectés par le VIH-1. Un effort de sensibilisation des pédiatres et des généralistes à la pratique du dépistage VIH chez ces enfants est 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. Les adolescents infectés par voie sexuelle sont pour la plupart suivis directement en médecine adulte.

### Introduction

*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 dans la recherche d'une charge virale plasmatique durablement indétectable. 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 forme buvable. 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 que la difficulté d'ingestion. En dehors du Combivir® utilisable à partir d'un poids de 14 kg, aucune des formulations combinées associant deux ou trois antirétroviraux n'est disponible dans une galénique pédiatrique, contrairement aux formes génériques disponibles dans les pays à faibles ressources. Enfin, le délai entre l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (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 rapport 2008, quelques données de pharmacocinétique et de tolérance complémentaires sont disponibles pour le darunavir et le tipranavir, ces deux molécules ayant désormais une AMM pour le grand enfant en échec d'une première ligne de traitement. Hors données préliminaires d'essais en cours, aucune donnée n'est publiée à ce jour pour le raltégravir ni pour l'étravirine pourtant récemment approuvés chez l'adulte (annexe 1 : « Les différentes molécules, leurs différentes formes et leur statut d'AMM pédiatrique » p. 205). Certaines

molécules utilisées depuis plusieurs années chez l'adulte n'ont toujours pas d'AMM chez l'enfant. Pis, certaines sont autorisées pour l'enfant aux États-Unis, mais pas en Europe. Leur utilisation en première ligne ne peut donc encore être envisagée.

### ***Rappel sur le profil évolutif de l'infection de l'enfant***

La maladie de l'enfant est d'évolution bimodale : en l'absence de traitement, environ 15 % des enfants infectés développent une forme évolutive précoce et sévère souvent associée à une encéphalopathie. 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 % par an. La classification CDC utilisée en pédiatrie est détaillée en annexe 2. Comme chez l'adulte, une proportion significative d'enfants ont une infection lentement évolutive [2, 3]. Avant l'ère des antirétroviraux, la proportion d'enfants dont les CD4 restaient constamment supérieurs à 15 % était de l'ordre de 30 % à l'âge de 7 ans et de 15 % à 10 ans dans l'enquête périnatale française (EPF) [2]. 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 [3]. Un nombre croissant de données soulignent l'impact direct ou indirect du VIH-1 sur d'autres organes ou systèmes cellulaires que le système immunitaire. Le mieux étudié chez l'enfant est l'impact sur l'endothélium vasculaire, bien démontré dans plusieurs études. Le risque à très long terme et l'influence des traitements sur leur évolution ne sont pas connus.

### ***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 en dessous du seuil de détection le plus bas possible, 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 une dizaine d'années, au moins dans les pays industrialisés [4-7]. La proportion d'enfants ayant une charge virale plasmatique indétectable sous traitement est désormais identique à celle observée chez l'adulte, sous réserve des difficultés socio-familiales parfois majeures auxquelles font face certains enfants, sources essentielles de mauvaise observance. 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.

### ***La nécessité d'une évaluation à très long terme***

La quasi-disparition de la morbidité et de la mortalité secondaires 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 [8-27]. 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 avec 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 à ce sujet est encouragée, notamment l'étude COVERTE, soutenue par l'ANRS.

## Stratégies d'utilisation des antirétroviraux chez l'enfant et suivi des enfants infectés par le VIH

### *L'initiation du traitement antirétroviral*

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. Les grandes études comparatives viendront désormais principalement d'Afrique où vivent la plupart des enfants infectés. Le niveau de morbidité et mortalité y est toutefois différent de celui observé dans les pays à ressources médicales élevées, rendant l'extrapolation des résultats parfois difficile. À l'exception notable d'une étude sur le traitement précoce des nouveau-nés infectés, aucune des études pédiatriques publiées à ce jour n'apporte ainsi un niveau de preuve élevé, pour recommander formellement un choix de molécules, le moment optimal de début de traitement, d'arrêt ou de changement. Le seul aspect bien argumenté 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.

L'utilisation des antirétroviraux chez l'enfant reste donc largement extrapolée des résultats observés chez l'adulte, indissociables de la pratique pédiatrique. Dans cet état d'esprit, les présentes recommandations intègrent l'élargissement des indications du traitement antirétroviral, sans pour autant disposer d'une évaluation spécifique à l'enfant de l'éventuel bénéfice ajouté.

#### *L'enfant de moins de 24 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 avec une décroissance 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 premiers mois de vie, mais la grande dispersion des valeurs rend l'analyse individuelle difficile [28]. Les résultats virologiques à la naissance, (PCR ADN-VIH positive avant J7 ; ARN-VIH plasmatique supérieur à 10<sup>6</sup>/mL), des CD4 < 30 %, 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 (IIa). Ce bénéfice a été démontré formellement dans un essai contrôlé mené en Afrique du Sud (essai «CHER») (Ia) [29]. 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. La morbidité et la mortalité constatées dans le contexte africain en l'absence de traitement limitent toutefois l'application intégrale de ce concept dans les pays du Nord. Le bénéfice d'une multithérapie précoce pour les 15 à 20 % 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 bénéfice/risque 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 vivant 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.

Par comparaison aux précédentes recommandations, la borne supérieure d'âge de ce traitement systématique du nourrisson infecté est portée de 12 à 24 mois, compte tenu du risque persistant entre 1 et 2 ans de morbidité sévère et imprévisible (infection opportuniste et/ou encéphalopathie) dans certaines cohortes (IIa). Cela n'est pas observé dans la cohorte française, mais permet de mettre les recommandations en harmonie avec celles de l'OMS les plus récentes.

L'option d'un traitement différé chez les enfants de moins de 2 ans reste ouverte pour certains experts, 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 (III).

Une fois initiée, la durée de ce traitement précoce n'est pas établie. Les conséquences d'un arrêt, passé la période de risque élevé, 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 l'âge.

### *L'enfant de plus de 24 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 fondées sur la mesure du taux de lymphocytes CD4 et de la charge virale (Ia). 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. Il peut être exprimé uniquement en nombre absolu à partir de 5 ans. Quelques discordances entre pourcentage et valeur absolue 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 baser sur le moins bon des deux en cas de discordance (II). 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 [28] (IIa). 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 un an après l'évaluation devient significatif pour des valeurs de CD4 inférieures à 15 % pour les plus de 5 ans, 20 % pour les 2-5 ans. Si le risque de Sida et de décès est contrôlé à court terme par l'utilisation de ces seuils pour débiter un traitement, des seuils plus élevés permettent d'éviter une symptomatologie parfois invalidante qui précède l'entrée dans le Sida. Bien que non évaluée chez l'enfant, l'incidence de certains lymphomes non liés à une immunosuppression sévère pourrait aussi être diminuée (III).

Les recommandations 2008, fondées sur des seuils à 25 % jusqu'à 3 ans et 20 % ensuite, conduisaient déjà à traiter pratiquement tous les enfants. Le traitement est désormais indiqué pour tout enfant de plus de 2 ans ayant un taux de CD4 inférieur à 25 %. Les conditions permettant, en l'état actuel des connaissances, une abstention thérapeutique prolongée sont donc très restrictives. Le délai de mise sous traitement est toutefois variable selon les cas. Le traitement est indiqué sans délai si les CD4 sont inférieurs à 20 % entre 2 et 5 ans et inférieur à 15 % pour les plus de 5 ans. Dans le cas contraire, le traitement peut être envisagé sans urgence, le temps que l'enfant et sa famille soient prêts.

Cette tendance 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 de la constatation – non formellement argumentée – du mieux-être général des enfants traités précocement. Comme déjà mentionné, elle est aussi largement influencée par les données récentes issues de l'expérience chez l'adulte.

### Indications thérapeutiques. Recommandations (niveau A, B ou C)

Pratiquement tout enfant infecté par le VIH-1 relève d'un traitement antirétroviral. Les conditions permettant – en l'état actuel des connaissances – une abstention thérapeutique prolongée sont restreintes : dans tous les autres cas, un traitement est indiqué. Toutefois, la rapidité de mise en œuvre du traitement varie de l'urgence (rare) au traitement posément planifié avec l'enfant et sa famille.

#### 1) *Abstention thérapeutique*

Une abstention thérapeutique prolongée peut être envisagée pour tout enfant de plus de 2 ans, totalement asymptomatique (hors adénopathies), ayant une croissance normale, l'absence d'infections ORL, bronchiques ou cutanées à répétition, une activité physique intacte, un taux de CD4 régulièrement supérieur à 25 % et une charge virale VIH-1 < 100 000 copies/mL (B). L'abstention thérapeutique exige un suivi rapproché de l'enfant et une évaluation paradoxalement plus resserrée – au minimum une fois par trimestre – que lors d'un traitement bien équilibré, afin de détecter rapidement les modifications des statuts cliniques, immunologique et/ou virologique justifiant un traitement.

#### 2) *Traitement à mettre en œuvre sans délai :*

Le traitement antirétroviral est indiqué sans délai dans les situations où le risque de morbidité et mortalité est important ou non évaluable à court ou moyen terme :

- enfant de moins de 2 ans, même asymptomatique, quel que soit le niveau de CD4 et de charge virale (A)

ou

- quel que soit l'âge, symptomatologie relevant des groupes B et C de la classification CDC (A)

ou

- CD4 < 20 % de 2 à 5 ans et < 15 % après 5 ans (A).

Le traitement d'une infection bactérienne active ne contre-indique pas le début concomitant (éventuellement décalé de quelques jours) du traitement antirétroviral, bien que des données contradictoires selon le type de germes soient disponibles chez l'adulte. Toutes les mesures d'accompagnement et d'aide à l'adhérence au traitement jugées nécessaires (soutien administratif et psychologique de la famille, consultation d'observance, infirmière à domicile voire hospitalisation de courte durée ou en long séjour de l'enfant) sont immédiatement mises en œuvre pour la réussite du traitement.

#### 3) *Traitement indiqué, mais ne relevant pas de l'urgence :*

Lorsque la situation clinique et immunologique n'expose pas à un risque élevé à court ou moyen terme, il est nécessaire de prendre le temps suffisant d'une préparation de l'enfant et de son entourage pour une compréhension optimale de l'intérêt et des contraintes du traitement (B). L'adhésion au projet thérapeutique est le meilleur garant de sa réussite durable :

- enfant de plus de 2 ans présentant une symptomatologie modeste, incluant infléchissement pondéral et/ou statural isolé, infections ORL et/ou bronchiques et/ou cutanées répétées, asthénie, quels que soit le taux de CD4 et la charge virale (au-dessus des valeurs relevant du traitement immédiat).

- enfant entre 2 ans et 5 ans, un taux de CD4 entre 20 et 25 % et après 5 ans entre 15 et 25 %, ou une charge virale >100 000 copies/mL, cela même s'il est asymptomatique (B).

### ***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 (IIa). Bien qu'aucune comparaison randomisée

de puissance suffisante ne soit encore disponible chez l'enfant, les points suivants peuvent être dégagés :

Contrairement aux recommandations faites pour l'adulte, les associations incluant 2 INTI et 1 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 (IIa).

Le choix de l'IP potentialisé est préférentiellement le lopinavir/r en raison de sa large expérience d'utilisation en pédiatrie, sa coformulation et l'existence de deux formes pédiatriques (comprimé de taille réduite et suspension buvable). En cas de refus ou d'impossibilité pour l'enfant d'ingérer le lopinavir/r (taille des comprimés, goût du sirop), les autres IP pédiatriques disposant d'une AMM pédiatrique sont le fosamprenavir (associé au ritonavir), le darunavir (*idem*) et le tipranavir (*idem*). Ces deux derniers sont toutefois encore réservés aux situations d'échec d'une première ligne. La notion d'échec peut inclure celle d'intolérance au sens large – y compris refus de prise – mais la prise de ces autres molécules risque de ne pas être plus facile, notamment à cause de la coprescription séparée du ritonavir. L'expérience est en outre beaucoup plus limitée que celle acquise avec le lopinavir/r, surtout chez les très jeunes enfants. Seul le fosamprenavir est d'ailleurs actuellement disponible en forme buvable. Le nelfinavir (qui ne nécessite pas de coprescription de ritonavir et qui peut être administré sous forme de poudre ou de comprimé écrasé) est de nouveau disponible. Il peut être un choix alternatif en cas d'impossibilité d'utilisation du lopinavir/r ou d'un autre IP/r, notamment chez le très jeune enfant. Son efficacité intrinsèque est toutefois moins bonne que celle des antiprotéases associées au ritonavir à cause de sa grande variabilité pharmacologique. Elle impose un contrôle régulier des taux sériques résiduels.

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. Dans ce cas, il n'y a pas d'argument pour préférer l'une ou l'autre des deux molécules disponibles de cette classe (IIa) 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 2 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® [31] (Ia). 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 (IIa). 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) lorsque des doutes existent quant à l'observance initiale au traitement. Le ténofovir n'a pas d'AMM pour les moins de 18 ans et ne doit donc pas être utilisé en première ligne, y compris dans ses formes combinées à dose fixe (Truvada® ou Atripla®). Le risque d'allergie à l'abacavir est similaire à celui de l'adulte et la recherche du groupe HLA B\*5701 est désormais nécessaire avant toute prescription (IIa). Les données de toxicité contre-indiquent désormais la stavudine sauf cas particulier [32] (IIa). 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. Le niveau de pénétration dans le système nerveux central des différentes molécules est mis en avant par certains, pour prévenir ou traiter une encéphalopathie spécifique, mais les données cliniques comparatives sont insuffisantes pour des recommandations formelles (IIb).

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 (Ia). Le traitement devra tenir compte des éventuelles mutations de résistance identifiées.

**Choix du traitement initial. Recommandations (niveau A, B ou C)****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) (A). L'association abacavir + lamivudine est privilégiée si l'enfant est capable d'ingérer la coformulation. Celle contenant zidovudine + lamivudine est de taille plus réduite. Il n'y a pas en France de coformulation sous forme buvable. Le risque de survenue d'une hypersensibilité à l'abacavir justifie la recherche systématique du groupe HLA B\*5701 avant sa prescription. La lamivudine est à éviter en cas de risque élevé de mauvaise observance au traitement (A).

**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 (B).

**Le suivi du traitement et l'observance**

Le suivi de l'enfant évaluera, à chaque consultation – en plus de l'examen clinique et des mesures de croissance staturo-pondérale – l'observance, la tolérance et l'efficacité selon les mêmes modalités et les mêmes paramètres biologiques que chez l'adulte. La croissance staturo-pondérale et le développement pubertaire d'un enfant bien traité sont normaux. Le rattrapage d'une croissance pathologique avant traitement peut être plus difficile chez des enfants pris en charge tardivement. Les complications cliniques directement attribuables au VIH sont devenues exceptionnelles. Le devenir à très long terme des enfants et adolescents sous traitement antirétroviral est encore inconnu. La transmission d'informations cliniques et biologiques inattendues/inexpliquées aux services spécialisés ou réseau épidémiologique est vivement recommandée. 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. Il est certainement justifié (IIa) lors de l'emploi de molécules hors AMM, lors d'effets indésirables et, chez les patients dont le virus présente des mutations de résistance aux IP (IIa).

La fréquence des difficultés d'observance semble la même que celle des autres maladies chroniques de l'enfance, mais l'enjeu peut être plus grave du fait du pronostic vital de l'infection et, à plus court terme, du risque de sélection de virus résistants. De plus, l'arrêt du traitement par l'enfant ne s'accompagne à court et moyen termes d'aucune symptomatologie pouvant justifier aux yeux de l'enfant et de l'adolescent sa reprise et ses éventuelles contraintes. La sensibilisation à l'observance peut débuter avant l'annonce de la séropositivité. Plusieurs obstacles peuvent altérer la prise de traitement chez l'enfant [33-38] :

- 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 (dénier, 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.

## Les complications thérapeutiques

### *Toxicité des médicaments*

L'ensemble des complications décrites chez l'adulte l'ont été aussi chez l'enfant dans des études observationnelles, de cohortes ou des cas cliniques (IIa et b). Les phénomènes allergiques vis-à-vis de l'abacavir et de la névirapine sont similaires à ce qui est observé chez l'adulte (IIa). Comme chez l'adulte, l'efavirenz induit chez l'enfant des troubles neurosensoriels (vertiges, troubles de l'endormissement, cauchemars) passagers mais parfois persistants, pouvant justifier son remplacement même plusieurs mois après sa prescription. 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 (IIa). Le dosage systématique des lactates n'est pas recommandé puisqu'une élévation modérée n'est pas prédictive chez l'adulte 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. Le syndrome clinique n'est pas bien défini chez l'enfant, surtout sur son versant « lipohypertrophique » (III). Ce dernier concernerait 20 à 30 % des enfants mais il est parfois difficile à distinguer d'une simple surcharge pondérale d'origine alimentaire. De même, l'hypertrrophie mammaire est difficile à interpréter chez des enfants traités avant la puberté. La lipoatrophie est sans doute plus rarement observée chez l'enfant que chez l'adulte (IIa). 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 des molécules utilisées. 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 d'une lipoatrophie du visage peut être envisagée chez l'adolescent, comme chez l'adulte, par injection de graisse autologue ou de produits de comblement.

Une hypertriglycéridémie significative et/ou une hypercholestérolémie et/ou une insulino-résistance sont notées chez 15 à 30 % des enfants traités selon les études. L'utilisation des hypolipémiants n'est pas codifiée chez l'enfant. L'hypertriglycéridémie fréquemment observée sous lopinavir/r peut régresser lors de son remplacement par le darunavir/r ou par un INNTI. Les facteurs de risque de survenue de l'ensemble syndromique sont globalement les mêmes que chez l'adulte. À noter l'incidence plus grande à la puberté dans une étude et la relative stabilité dans le temps des perturbations sur une durée moyenne de deux ans (IIa). Les données sur d'éventuelles anomalies de la paroi artérielle par les mesures non invasives d'échodoppler sont discordantes dans les études rapportées. Les conseils hygiéno-diététiques doivent être proposés mais leur efficacité préventive ou curative sur le syndrome lipodystrophique n'est pas établie (III). D'autres toxicités ont été observées, notamment osseuses et rénales sous ténofovir, mais les données sont encore limitées et les cofacteurs, probablement associés à ces toxicités, sont mal identifiés.

L'évaluation du syndrome lipodystrophique et de l'hyperlipidémie associe l'examen clinique à 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) [8-27].

### *Syndrome de reconstitution immunitaire*

Il peut être observé chez l'enfant dans les mêmes circonstances que chez l'adulte, mais d'éventuels facteurs de risque spécifiques 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 (III) [39, 40].

### **La «simplification» thérapeutique, l'arrêt thérapeutique**

Les données concernant un changement de traitement, pour cause de toxicité ou de simplification, sont limitées et toutes de niveau II. Elles concernent le remplacement d'un IP par l'éfavirenz ou de la stavudine par le ténofovir. Seul le remplacement d'un IP par l'éfavirenz 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, et aussi aux INTI associés. Cette résistance peut ne pas être décelée sur un génotype de résistance récent (notion de mutation de résistance «archivée»). La simple notion d'un échec thérapeutique même ancien avec cette classe de médicaments contre-indique cette substitution (Ia).

Le traitement en une prise unique quotidienne est désormais possible avec certaines associations de molécules. Cette prise unique est une aide réelle à l'adhésion thérapeutique de l'enfant.

Plusieurs études observationnelles rapportent l'évolution des paramètres immunovirologiques après arrêt thérapeutique (IIa). Une grande variabilité est observée tant dans les arrêts programmés que lors de 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 contre-indiquer la notion d'arrêt programmé hors protocole spécifique de recherche (A) [41, 42].

### **La 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. Le risque de sélection de virus résistant dépend alors directement du choix des molécules. Comme déjà évoqué, un traitement incluant un INNTI conduira inmanquablement à une résistance à cette classe, incluant même, en cas de réplication prolongée, une résistance aux molécules de nouvelle génération (étravirine). Ces résistances peuvent aussi concerner les INTI, en premier lieu la lamivudine qui a elle aussi une faible barrière génétique à la résistance. 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 virus résistants. 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 de résistance 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.

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 des génotypes 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 (III) [43].

## **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. À l'exception du BCG, qui reste

contre-indiqué (IIa), le calendrier vaccinal doit être respecté. Les vaccins vivants atténués antirougeole, rubéole, oreillons et varicelle sont contre-indiqués seulement en cas de déficit immunitaire sévère. Le cas échéant, ils seront repoussés après la mise sous traitement et 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 (IIa). La perte possible des anticorps anti-HbS justifie un rappel : l'efficacité de la vaccination est meilleure sous traitement antiretroviral efficace et grâce à l'utilisation des doses adulte. L'incidence importante des infections à pneumocoque justifie la recommandation d'une vaccination systématique avec le vaccin antipneumococcique conjugué à 13 valences et/ou le vaccin antipneumococcique polysaccharidique à 23 valences (Pneumo 23®) selon l'âge. L'efficacité a été formellement démontrée chez l'enfant infecté par le VIH, bien qu'elle soit moindre que chez l'enfant non infecté (Ia). Pour les nourrissons, 3 injections de vaccin antipneumococcique conjugué, avec rappel à 1 an puis un vaccin antipneumococcique polysaccharidique à 2 ans sont recommandés. Entre 2 et 5 ans, les enfants non vaccinés (notamment les enfants issus de pays sans programme de vaccination antipneumocoque) recevront 2 vaccins antipneumococciques conjugués à 13 valences puis au moins 2 mois après un vaccin antipneumococcique polysaccharidique. Au-delà de 5 ans, seul le vaccin antipneumococcique polysaccharidique est proposé. Dans tous les cas un rappel du vaccin antipneumococcique polysaccharidique sera effectué tous les 5 ans. Les vaccins antigrippe sont recommandés. Le vaccin antipapillomavirus doit être administré aux jeunes filles ne présentant pas de déficit immunitaire important selon les recommandations d'AMM (AIIa). La place du vaccin antitrotavirus 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 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 (IIa) [44, 45].

### **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 de la classification du CDC pour une période de plus de 6 mois semble permettre un arrêt de la prophylaxie contre le pneumocystis (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 triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMZ) durant la première année, quel que soit le taux de CD4 (IIa).

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 fondée 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 au TMP-SMZ (AIIa) [46, 47].

### **Les co-infections VHB, VHC**

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 la détection de l'ARN-VHC par PCR alors que la sérologie est négative. Les quelques publications sur la co-infection VIH-VHC chez l'enfant ne montrent pas une sévérité accrue de l'une ou l'autre infection. 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 2-3 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®) n'est toujours pas clairement établie chez l'enfant co-infecté (III). En l'absence de données publiées, les indications thérapeutiques de bithérapie par Peg Interferon et ribavirine sont extrapolées de l'expérience de médecine adulte ainsi que du traitement des enfants infectés par le VHC (III).

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 2 virus (lamivudine, emtricitabine, ténofovir), à la fois lors de leur introduction et de leur arrêt (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 (III) [48, 49].

## Les 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 (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 (IIa). La prise en charge de ces enfants doit être réalisée dans les services spécialisés [50].

## Les troubles psychologiques de l'enfant et les facteurs de vulnérabilité

Le plus souvent, les enfants mènent une vie normale ; leur « qualité de vie » n'étant que rarement entravée par des limitations physiques, ou des atteintes neurosensorielles. 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'angoisse 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 des projets affectifs ou d'apprentissage, voire y renoncent, 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. 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 dépression, agitation, troubles de l'attention et de la personnalité sont devenus plus rares. Les troubles intellectuels sont exceptionnels et la condition physique des enfants est suffisamment bonne pour permettre une fréquentation régulière de l'école. Les résultats scolaires sont similaires à ceux de la population générale. En ce sens, l'expérience française se démarque nettement des descriptions nord-américaines où l'incidence des troubles du comportement, symptômes psychiatriques, anomalies cognitives et échecs scolaires est élevé. En cas de difficulté, il est important d'associer une prise en charge pluridisciplinaire psychologique, sociale et associative au suivi médical de l'enfant [51-53].

## **Annonce de la séropositivité VIH à l'enfant, information de l'entourage et fratrie**

### ***L'annonce 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 socio-familial. Conformément à la loi du 4 mars 2002 (droit des malades et 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 mais il existe un consensus pour privilégier une information précoce et graduelle plutôt que tardive.

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. 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<sup>e</sup> 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 [54].

### ***L'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. Il est recommandé de demander aux parents d'identifier les personnes de leur entourage qui méritent leur confiance et pourront leur apporter du soutien.

### ***Les 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. Les frères et sœurs non infectés peuvent aussi être exposés à des difficultés psychologiques.

## **L'adolescent infecté par le VIH**

### ***L'enfant séropositif devenu adolescent***

Le nombre des enfants infectés par le VIH arrivant à l'adolescence est en 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.

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.

### ***L'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 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 inexistantes. 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.

### **Observance. Recommandations**

#### ***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 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 ne souhaitent pas 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

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'impact d'un traitement antirétroviral efficace sur la diminution du risque de transmission sexuelle doit être évoqué avec l'adolescent.

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 gynécologique peut également servir de transition entre la prise en charge pédiatrique et le passage en secteur adulte, en exerçant une fonction de tiers médiateur. 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**

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 à ce passage, 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.

Le risque que le suivi médical soit interrompu à cette occasion n'est pas nul, surtout lorsque l'encadrement familial ou institutionnel est en échec. L'arrêt du suivi et du traitement peut mettre le jeune adulte en situation de risque vital, le retour dans le circuit médical ne se faisant souvent qu'à l'occasion d'une complication infectieuse. Ce risque doit être anticipé et peut justifier parfois un suivi prolongé en pédiatrie.

Pour l'enfant séropositif devenu adolescent, pour ses parents, 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. La crainte d'abandon que ressentent les adolescents à l'idée du passage est atténuée ou absente lorsque le passage peut se faire sur le même site hospitalier après une préparation psychologique et éventuellement une consultation commune avec l'équipe de médecine adulte. Certains 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'adulte doit prendre un 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...) [55].

### **Les adolescents infectés par voie sexuelle**

Les données de l'Institut de veille sanitaire (InVS) indiquent que les adolescents (15-19 ans) ne représentent que 2 % du total des découvertes de séropositivité VIH. Une contamination par voie sexuelle est majoritairement en cause. Pour les garçons, il s'agit le plus souvent d'une contamination homosexuelle. Deux tiers des filles sont originaires d'Afrique subsaharienne. Chez les filles, la grossesse représente une circonstance fréquente du diagnostic de séropositivité : filles et garçons sont asymptomatiques dans la plupart des cas.

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 peut se poser aussi. 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. 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.

La mise en place d'un suivi régulier est difficile dans ce contexte. 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 psychosocio-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, *Chlamydiae*, gonococcie, syphilis, herpès).

Une consultation et un suivi gynécologiques, incluant les besoins contraceptifs 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 postexposition. 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 permettre une relation thérapeutique de qualité.

## Points forts

- En 2010, 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, 10 à 20 enfants nés en France 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 sont infectés chaque année par voie sexuelle.
- L'essentiel des connaissances dans le traitement de l'enfant reste extrapolé de l'expérience du traitement des adultes. La plupart des enfants relèvent d'un traitement antirétroviral. L'abstention thérapeutique doit être soigneusement argumentée et impose une surveillance clinique et biologique renforcée.
- 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 loisir 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. L'information complète doit être achevée avant la fin de la puberté.

## Le groupe d'experts recommande :

- de prendre en charge les enfants infectés par le VIH dans un centre spécialisé (A) ;
- de proposer un traitement antirétroviral à tous les enfants de moins de 24 mois dès le diagnostic afin d'éviter le développement d'une forme évolutive précoce et sévère avec encéphalopathie (A) ;
- d'initier le traitement pour les enfants plus âgés asymptomatiques à un seuil de CD4 < 25 % (B). Le délai de mise en place du traitement varie toutefois selon le statut immunologique. Les conditions de l'abstention thérapeutique durable sont très restrictives (B) ;
- de privilégier initialement une trithérapie incluant un IP/r pour minimiser la sélection précoce de virus résistant en cas d'échec à la mise en route du traitement (A) ;
- de réaliser un dosage sanguin de certains antiviraux notamment pour les molécules utilisées hors AMM (B), en cas d'intolérance, d'échec virologique et chez les patients dont le virus présente des mutations de résistance aux IP (AIIa) ;
- d'aborder précocement les questions de sexualité chez l'adolescent infecté par le VIH (A).

## 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 : 684-7.
2. 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 : 785-94.
3. BERK DR, FALKOVITZ-HALPERN MS, SULLIVAN B et al. Disease progression among HIV-infected children who receive perinatal zidovudine prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007, 44 : 106-11.
4. 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 : 190-7.
5. 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 : 507-15.
6. BRADY MT, OLESKE JM, WILLIAMS PL et al. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 219/219C Team. Declines in mortality rates and changes in causes of death in HIV-1-infected children during the HAART era. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53 : 86-94
7. PALLADINO C, BELLÓN JM, JARRIN I et al. Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on AIDS and death in a cohort of vertically HIV type 1-infected children : 1980-2006. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2009, 25 : 1091-7.
8. BONNET D, AGGOUN Y, SZEZEPANSKI et al. Arterial stiffness and endothelial dysfunction in HIV-infected children. *AIDS*, 2004, 18 : 1037-41.
9. 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 : 103-9.
10. MCCOMSEY GA, O'RIORDAN M, HAZEN SL et al. Increased carotid intima-media thickness and cardiac biomarkers in HIV-infected children. *AIDS*, 2007, 21 : 921-7.
11. BEREGSZASZI M, DOLLFUS C, LEVINE M et al. Longitudinal evaluation and risk factors of lipodystrophy and associated metabolic changes in HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, 40 : 161-8.
12. 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 : 949-51.
13. 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 : 573-81.
14. 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 : e711-8.
15. ZUCCOTTI G, VIGANÒ A, GABIANO C et al. Antiretroviral therapy and bone mineral measurements in HIV-infected youths. *Bone*, 2010, 46 : 1633-8.
16. PONTRELLI G, MARTINO AM, TCHIDJOU HK et al. HIV is associated with thrombophilia and high D-dimer in children and adolescents. *AIDS*, 2010, 24 : 1145-51.
17. JACOBSON DL, LINDSEY JC, GORDON CM et al. Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1045 team. Total body and spinal bone mineral density across Tanner stage in perinatally HIV-infected and uninfected children and youth in PACTG 1045. *AIDS*, 2010, 24 : 687-96.
18. JUDD A, BOYD KL, STÖHR W et al. Effect of tenofovir disoproxil fumarate on risk of renal abnormality in HIV-1-infected children on antiretroviral therapy : a nested case-control study. *AIDS*, 2010, 24 : 525-34.
19. CHARAKIDA M, LOUKOGEORGAKIS SP, OKORIE MI et al. Increased arterial stiffness in HIV-infected children : risk factors and antiretroviral therapy. *Antivir Ther*, 2009, 14 : 1075-9.
20. ROSS AC, O'RIORDAN MA, STORER N et al. Heightened inflammation is linked to carotid intima-media thickness and endothelial activation in HIV-infected children. *Atherosclerosis*, 2010, in press.
21. PATEL K, MING X, WILLIAMS PL et al. International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials 219/219C Study Team. Impact of HAART and CNS-penetrating antiretroviral regimens on HIV encephalopathy among perinatally infected children and adolescents. *AIDS*, 2009, 23 : 1893-901.
22. ANDIMAN WA, CHERNOFF MC, MITCHELL C et al. PACTG iDACS 617 Study Team. Incidence of persistent renal dysfunction in human immunodeficiency virus-infected children : associations with the use of antiretrovirals, and other nephrotoxic medications and risk factors. *Pediatr Infect Dis J*, 2009, 28 : 619-25.
23. KRAUSE JC, TOYE MP, FISHER DJ et al. Metabolic abnormalities in human immunodeficiency virus-infected children : two-year follow-up. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2009, 22 : 345-51.

24. ARPADI SM, BETHEL J, HORLICK M et al. Longitudinal changes in regional fat content in HIV-infected children and adolescents. *AIDS*, 2009, 23 : 1501-9.
25. DOLLFUS C, BLANCHE S, TROCMÉ N et al. Correction of facial lipoatrophy using autologous fat transplants in HIV-infected adolescents. *HIV Med*, 2009, 10 : 263-8.
26. McCULLOCH MI, RAY PE. Kidney disease in HIV-positive children. *Semin Nephrol*, 2008, 28 : 585-94.
27. ALDROVANDI GM, LINDSEY JC, JACOBSON DL et al. Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1045 Team. Morphologic and metabolic abnormalities in vertically HIV-infected children and youth. *AIDS*, 2009, 23 : 661-72.
28. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study. Discordance between CD4 cell count and CD4 cell percentage : implications for when to start antiretroviral therapy in HIV-1-infected children. *AIDS*, 2010, 24 : 1213-7.
29. VIOLARI A, COTTON MF, GIBB DM et al. CHER Study Team. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med*, 2008, 359 : 2233-44.
30. 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 : 1261-9.
31. 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 : 947-55.
32. VAN DYKE RB, WANG L, WILLIAMS PL; Pediatric AIDS Clinical Trials Group 219C Team. Toxicities associated with dual nucleoside reverse-transcriptase inhibitor regimens in HIV-infected children. *J Infect Dis*, 2008, 198 : 1599-608.
33. TROCMÉ N, VAUDRE G, DOLLFUS C et al. Observance du traitement antirétroviral de l'adolescent séropositif pour le VIH. *Archives de pédiatrie*, 2002, 9 : 1241-1247.
34. 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.
35. 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 : 61-7.
36. 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 : 1035-41.
37. GIANNATTASIO A, ALBANO F, GIACOMET V, GUARINO A. The changing pattern of adherence to antiretroviral therapy assessed at two time points, 12 months apart, in a cohort of HIV-infected children. *Expert Opin Pharmacother*, 2009, 10 : 2773-8.
38. HABERER J, MELLINS C. Pediatric adherence to HIV antiretroviral therapy. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2009, 6 : 194-200.
39. SMITH K, KUHN L, COOVADIA A et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome among HIV-infected South African infants initiating antiretroviral therapy. *AIDS*, 2009, 23 : 1097-107.
40. BOULWARE DR, CALLENS S, PAHWA S. Pediatric HIV immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr Opin HIV AIDS*, 2008, 3 : 461-7.
41. 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 : e513-21.
42. Paediatric European Network for Treatment of AIDS. Response to planned treatment interruptions in HIV infection varies across childhood. *AIDS*, 2010, 24 : 231-41.
43. THURET I, CHAIX ML, TAMALET C et al. Raltegravir, etravirine and r-darunavir combination in adolescents with multidrug-resistant virus. *AIDS*, 2009, 23 : 2364-6.
44. 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 : 1341-8.
45. SON M, SHAPIRO ED, LARUSSA P, NEU N, MICHALIK DE, MEGLIN M, JURGRAU A, BITAR W, VASQUEZ M, FLYNN P, GERSHON AA. Effectiveness of varicella vaccine in children infected with HIV. *J Infect Dis*. 2010;201 : 1806-10
46. MOFENSON LM, BRADY MT, DANNER SP et al. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children : recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *MMWR Recomm Rep*, 2009, 58 : 1-166.
47. GRAY DM, ZAR HJ. Community-acquired pneumonia in HIV-infected children : a global perspective. *Curr Opin Pulm Med*, 2010, 16 : 208-16.
48. 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 : 1061-4.

49. ABZUG MJ, WARSHAW M, ROSENBLATT HM et al. International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group P1024 and P1061s Protocol Teams. Immunogenicity and immunologic memory after hepatitis B virus booster vaccination in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*, 2009, 200 : 935-46.
50. KINCAID L. Modern HAART decreases cancers in children with HIV. *Lancet Oncol*, 2007, 8 : 103.
51. BENTON TD. Psychiatric considerations in children and adolescents with HIV/AIDS. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2010, 19 : 387-400.
52. SERCHUCK LK, WILLIAMS PL, NACHMAN S et al. Prevalence of pain and association with psychiatric symptom severity in perinatally HIV-infected children as compared to controls living in HIV-affected households. *AIDS Care*, 2010, in press.
53. DOLLFUS C, LE CHENADEC J, FAYE A et al. Long-term outcomes in adolescents perinatally infected with HIV-1 and followed up since birth in the French Perinatal Cohort (EPF/ANRS CO10). *Clin Infect Dis*, 2010, 51 : 214-24.
54. BUTLER AM, WILLIAMS PL, HOWLAND LC et al. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 219C Study Team. Impact of disclosure of HIV infection on health-related quality of life among children and adolescents with HIV infection. *Pediatrics*, 2009, 123 : 935-43.
55. VIJAYAN T, BENIN AL, WAGNER K et al. We never thought this would happen : transitioning care of adolescents with perinatally acquired HIV infection from pediatrics to internal medicine. *AIDS Care*, 2009, 21 : 1222-9.

## Annexe 1. Les différentes molécules utilisables chez l'enfant. Formes galéniques, statut AMM, doses (juin 2010)

*Les molécules ne possédant pas d'AMM pédiatrique peuvent être utilisées chez l'enfant en cas de nécessité. Se rapprocher d'un centre spécialisé pour les modalités de prescription*

Molécules	Suspension buvable	Gélules ou comprimés disponibles	Âge minimal AMM	Libellé de l'AMM selon âge et/ou poids
Zidovudine Rétrovir®	Sirop 10 mg/mL	gél 100 mg, 250 mg cp 300 mg	3 mois	4 à 8 kg : 12 mg/kg x 2/j 9 à 29 kg : 9 mg/kg x 2/j > 30 kg : 250 ou 300 mg x 2/j
Lamivudine Épivir®	Sirop 10 mg/mL	cp 150, 300 mg	3 mois	3 mois-12 ans : 4 mg/kg x 2/j maxi : 150 mg x2/j <i>Si comprimé :</i> 14-21 kg : ½ cp à 150 x 2/j 21-30 kg : ½ cp à 150 matin et 1cp à 150 soir/j > 30 kg : 1 cp à 150 matin et soir/j
Zidovudine + Lamivudine Combivir®	Non	cp à 300/150 mg	12 ans	14-21 kg : ½ cp x 2/j 21-30 kg : ½ cp matin et 1 cp soir/j > 30 kg : 2 cp x 2/j
Didanosine Videx®	Poudre 2 g ou 4 g	cp 25, 50, 100, 150 mg gél 125, 200, 250, 400 mg	3 mois	120 mg/m <sup>2</sup> x 2/j ou 240 mg/m <sup>2</sup> x 1/j 90 mg/m <sup>2</sup> x 2/j ou 180 mg/m <sup>2</sup> x 1/j si administré avec la zidovudine
Abacavir Ziagen®	Sirop 20 mg/mL	cp 300 mg	3 mois	14-21 kg : ½ cp x 2/j 21-30 kg : ½ cp matin et 1 cp soir/j > 30 kg : 1 cp x 2/j Suspension buvable : 8 mg/kg x 2/j
Abacavir + Lamivudine Kivexa®	Non	cp 600/300 mg	12 ans > 40 kg	<i>Idem</i> adulte 1 cp/j
Emtricitabine Emtriva®	Sirop 10 mg/mL	gél 200 mg	4 mois	6 mg/kg x 1/j maxi : 240 mg/j si > 33 kg : 1 gél/j Bioéquivalence cp/sirop : 200/240
Ténofovir Viread®	Non	cp 300 mg	18 ans	
Ténofovir + Emtricitabine Truvada®	Non	cp 300/200 mg	18 ans	
Névirapine Viramune®	Sirop 10 mg/mL	cp 200 mg	2 mois	2 mois-8 ans : 4 mg/kg x 1/j pendant 2 semaines puis 7 mg/kg x 2/j 8 ans-16 ans : 4 mg/kg x 1/j pendant 2 semaines puis 4 mg/kg x 2/j maxi : 400 mg/j quel que soit l'âge > 50 kg : <i>idem</i> adulte

Molécules	Suspension buvable	Gélules ou comprimés disponibles	Âge minimal AMM	Libellé de l'AMM selon âge et/ou poids
Efavirenz Sustiva®	Sirop 30 mg/mL	gél 50, 200 mg cp 600 mg	3 ans et >13 kg	<b>En gélule</b> 13 à 15 kg : 200 mg x 1/j 15 à 20 kg : 250 mg x 1/j 20 à 25 kg : 300 mg x 1/j 25 à 32,5 kg : 400 mg x 1/j > 40 kg : <i>idem</i> adulte <b>En sirop</b> 13 à 15 kg : 3 à 5 ans : 360 mg = 12 mL x 1/j > 5 ans : 270 mg = 9 mL x 1/j 15 à 20 kg : 3 à 5 ans : 390 mg = 13 mL x 1/j > 5 ans : 300 mg = 10 mL x 1/j 20 à 25 kg : 3 à 5 ans 450 mg = 15 mL x 1/j > 5 ans 360 mg = 12 mL x 1/j 25 à 32,5 kg : 3 à 5 ans : 510 mg = 17 mL x 1/j > 5 ans : 450 mg = 15 mL x 1/j 32,5 à 40 kg : 510 mg = 17 mL x 1/j > 40 kg : 720 mg = 24 mL x 1/j
Étravirine Intelence®	Non	cp 100 mg	18 ans	
Nelfinavir Viracept®	Poudre 50 mg/mesure	cp 250 mg	3 ans	25 à 30 mg/kg x 3/j 50 à 55 mg/kg x 2/j 75 mg/kg x 2/j si < 2 ans
Lopinavir/ritonavir Kalétra®	Sirop 80/20 mg/mL (lopinavir/ritonavir)	cp 200/50 mg cp 100/25 mg	2 ans	Sirop : 230 mg/m <sup>2</sup> de lopinavir x 2/j maxi : 400 mg de lopinavir x 2/j > 40 kg : 2 cp à 200/50 mg x 2/j < 40 kg ou surface corporelle 0,5 à 1,4 m <sup>2</sup> 0,5-0,9 : 2 cp à 100/25 mg x 2/j 0,9-1,4 : 3 cp à 100/25 mg x 2/j (augmentation des doses si coprescription avec efavirenz)
Fosamprenavir Telzir®	Sirop 50 mg/mL	cp 700 mg	6 ans	25-32 kg : 18 mg/kg x 2 + ritonavir 3 mg/kg x 2/j 33-38 kg : 18 mg/kg x 2 + ritonavir 100 mg x 2/j > 39 kg : 1 cp 700 mg x 2 + ritonavir 100 mg x 2/j
Tipranavir Aptivus®	Non	gél 250 mg	12 ans	2 gél x 2 + ritonavir 200 mg x 2/j
Atazanavir Reyataz®	Poudre 50 mg/mesure	gél 150 mg gél à 200 mg	18 ans	
Indinavir Crixivan®	Non	gél 100, 200, 400 mg	4 ans	500 mg/m <sup>2</sup> x 3/j sans potentialisation par le ritonavir* *pas de recommandation d'association à ritonavir selon le libellé d'AMM pour l'enfant mais association fortement recommandée. Chez l'adulte : 400 mg x 2/j + ritonavir 100 mg x 2/j
Darunavir Prezista®	Non	cp 300, 400, 600 mg	6 ans > 20 kg	20-30 kg : 375 mg x 2 + ritonavir 50 mg x 2/j 30-40 kg : 450 mg x 2 + ritonavir 60 mg x 2/j > 40 kg : 600 mg x 2 + ritonavir 100 mg x 2/j

Molécules	Suspension buvable	Gélules ou comprimés disponibles	Âge minimal AMM	Libellé de l'AMM selon âge et/ou poids
Enfuvirtide Fuzeon®	Injection sous-cutanée	90 mg/mL	> 6 ans	2 mg/kg x 2/j
Raltégravir Isentress®	Non	cp 400 mg	16 ans	400 mg x 2/j
Maraviroc Celsentri®	Non	cp 150 mg cp 300 mg	18 ans	

## 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 : *Asymptomatique*.

Catégorie A : *Symptômes mineurs* : lymphadénopathie, hépatosplénomégalie, dermatose, parotidite, infections ORL ou bronchiques récidivantes.

Catégorie B : *Symptômes modérés* (liste non limitative) : infection bactérienne, pneumopathie lymphoïde, thrombopénie, anémie, neutropénie, zona, candidose ou herpès buccal récidivant, néphropathie, cardiopathie, leiomyosarcome.

Catégorie C : *Symptômes sévères* : 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)

		CD4 selon l'âge		
		< 12 mois	1-5 ans	6-12 ans
I	Pas de déficit immunitaire			
	Pourcentage (%) Valeur absolue (/mm <sup>3</sup> )	≥ 25 ≥ 1500	≥ 25 ≥ 1000	≥ 25 ≥ 500
II	Déficit immunitaire modéré			
	Pourcentage (%) Valeur absolue (/mm <sup>3</sup> )	15-24 750-1499	15-24 500-999	15-24 200-499
III	Déficit immunitaire sévère			
	Pourcentage (%) Valeur absolue (/mm <sup>3</sup> )	< 15 < 750	< 15 < 500	< 15 < 200

Source : Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. MMWR 1998; 47 RR-4, 1-38.

## Annexe 3. Spécificités pédiatriques des accidents d'exposition au risque viral (AEV)

### Exposition par blessure

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 1). Une étude sérologique sur des seringues trouvées sur la voie publique a montré que 57 % de celles ayant du sang visible étaient positives pour le VIH [1]. 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 est 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.

Le risque potentiel 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 fondée sur une triple évaluation (tableau 2) 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 l'érosion très superficielle à partir d'une aiguille pour diabétique manifestement abandonnée de longue date (risque nul : pas de prophylaxie) jusqu'à la blessure profonde à partir d'une aiguille récemment abandonnée dans un quartier ou vivent des personnes toxicomanes (risque significatif : prophylaxie).

Le risque d'une morsure n'est pris en compte que si elle est profonde, que si celui qui mord est connu comme infecté par le VIH avec une charge virale non contrôlée.

Le plus souvent, toutefois, il s'agit de situations à risque « intermédiaire » où l'évaluation 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 h 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'abstention thérapeutique. Les situations intermédiaires peuvent justifier un traitement « simplifié » de bithérapie dont la tolérance et la facilité de prise sont bonnes.

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 3) : l'association la plus fréquemment prescrite est zidovudine-lamivudine sous la forme de sirops ou du 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. À noter que le ténofovir n'a pas d'AMM pédiatrique.

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 est 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 h. 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 24-48 h plus tard en consultation spécialisée. La procédure diagnostique ne revêt aucun caractère d'urgence. Le suivi complet similaire à celui proposé aux adultes est souvent simplifié par une recherche de virus VIH, VHC par PCR et Ag HBs un mois après l'arrêt du traitement. La prévention de l'hépatite B et du tétanos est 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 [1].

### Agression sexuelle

S'il y a eu pénétration ou fellation – 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 prendre en considération le risque maximal dans un premier temps quitte à réduire (passage de tri- en bithérapie) 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, *Chlamydiae*, gonocoque) ainsi qu'une contraception adaptée.

### Exposition sexuelle hors agression

Dans un contexte différent, une prophylaxie postexposition 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). Cette situation doit être prise en charge de la même façon que chez l'adulte (se reporter au chapitre «Exposition au risque viral»). La seule spécificité concerne la situation des adolescents mineurs : 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.

**Tableau 1. Conduite à tenir en urgence en cas d'exposition accidentelle au VIH d'un enfant par blessure avec matériel abandonné ou ayant été utilisé par une personne infectée par le VIH**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Évaluation individuelle du risque d'exposition au VIH selon les circonstances de l'accident (voir tableau 4)</li> <li>• Désinfection standard de la plaie</li> <li>• Prophylaxie antihépatite B et antitétanos si nécessaire</li> <li>• Prescription si nécessaire et première administration des antirétroviraux aux urgences (traitement disponible sur place). Délivrance du traitement pour les premiers jours</li> <li>• Organisation d'une consultation dans les 24-48 h, en dehors de l'urgence pour             <ul style="list-style-type: none"> <li>– réévaluation du risque et du type de prophylaxie</li> <li>– début de la procédure diagnostique VIH, VHB, VHC. Le bilan initial peut être réalisé lors de cette consultation spécialisée</li> </ul> </li> </ul>
---

**Tableau 2. Exposition accidentelle au VIH – Triple évaluation du risque selon le type de contact ou de blessure, 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 blessure	Type d'objet	Statut VIH de la personne ayant utilisé l'objet
NUL	Simple manipulation	Objet non blessant	Indéterminé, pas de facteur de risque <i>a priori</i>
Abstention	Exposition muqueuse	Objet blessant mais non destiné à la collecte du sang (rasoir...)	Indéterminé, mais facteur de risque possible (toxicomanie)
Bithérapie	Effraction sous-cutanée	Aiguille creuse	Infecté et traitement antirétroviral efficace
Trithérapie*	Blessure profonde	Aiguille creuse utilisée récemment	Infecté et pas de traitement antirétroviral ou traitement inefficace**
SIGNIFICATIF			

\* Tenir compte de la faisabilité et de l'adhérence prévisible au traitement.

\*\* Si traitement antirétroviral inefficace, tenir compte d'éventuelles résistances aux antirétroviraux pour le choix du traitement prophylactique.

**Tableau 3. Prophylaxie de la transmission accidentelle ou sexuelle du VIH.  
Molécules recommandées en pédiatrie**

Âge	Doses usuelles	Formes galéniques disponibles
<b>Zidovudine</b>		
1 mois-12 ans	8 mg/kg x 2/j	suspension buvable 1 mL = 10 mg
> 12 ans	300 mg x 2/j	cp à 300 mg
		gélule à 250 mg
<b>Lamivudine</b>		
1 mois-12 ans	4 mg/kg x 2/j	suspension buvable 1 mL = 10 mg
> 12 ans	150 mg x 2	cp à 150 mg
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.		
<b>Lopinavir/r</b>		
> 2 ans	< 15 kg : 12 mg/kg x 2/j de lopinavir	suspension buvable 1 mL = 80/20 mg/lopinavir/ritonavir*
	> 15 kg : 10 mg/kg x 2/j de lopinavir	comprimé à 200/50 mg/lopinavir/ritonavir** comprimé à 100/25 mg/lopinavir/ritonavir

\*Goût amer souvent mal accepté par l'enfant.

\*\*Comprimé volumineux.

## BIBLIOGRAPHIE

1. CAYLA JA, PLASENCIA A, GARCIA O et al. Prevalence of HIV-1 seropositivity in syringes discarded by intravenous drug users in Barcelona. The European Journal of Public Health, 1995, 5 (2) : 94-96.
2. BLANCHE S et al. Accidental HIV exposure of children through injury with discarded syringes. Arch Pediatr, 2000, 7 : 83-86.
3. SMITH DK, GROHSKOPF 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.
4. American Academy of Pediatric. Sexual victimization and STIS. Pickering LK, Baker CJ, Long SS, MacMillan JA, Red Book 2006. Report of the Committee on Infectious Diseases 27th ed. Elk Grove Village, 172-177.

# 10

## Primo-infection par le VIH

Ce chapitre vise à faire le bilan des éléments récents concernant la prise en charge et le traitement de la primo-infection et de l'infection récente. Différents arguments épidémiologiques et immunovirologiques s'accumulent en faveur d'un traitement précoce, sans qu'il soit pour autant possible actuellement d'aller vers une recommandation de traitement systématique en cas de diagnostic d'une primo-infection à VIH.

### Épidémiologie des infections récentes

Une estimation de l'incidence de l'infection à VIH est maintenant possible, au travers de deux nouvelles méthodes développées par l'Institut de veille sanitaire (InVS) et l'INSERM en 2009-2010 (voir chapitre «Épidémiologie»). D'après les estimations de l'InVS sur la base des tests d'infection récente, 6 940 personnes (IC 95 % [6 200-7 690]) ont été contaminées par le VIH-1 en France en 2008, ce qui revient à un taux annuel d'incidence en France en 2008 de 17 contaminations VIH-1 (IC 95 % [13-21]) pour 100 000 habitants âgés de 18 à 69 ans [1, 2]. La quasi-totalité de ces nouvelles infections est liée à une transmission sexuelle, le nombre de nouvelles contaminations par usage de drogues intraveineuses étant très faible, estimé à 70 en 2008, soit 1 % de l'ensemble des nouvelles contaminations. En revanche, les taux d'incidence chez les hommes et les femmes hétérosexuels de nationalité étrangère sont élevés (respectivement 35 et 54 cas pour 100 000 personnes par an), avec une incidence encore plus élevée pour les personnes originaires d'Afrique subsaharienne (respectivement 145 et 354 cas pour 100 000 personnes par an), en comparaison de celle estimée chez les hommes et les femmes hétérosexuels français (respectivement 6 et 4 cas pour 100 000 personnes par an (IC 95 % [4-8 et 3-5])). Enfin, l'épidémie est particulièrement mal contrôlée dans la population des hommes ayant des relations avec des hommes (HSH), puisque ce groupe de transmission représente 48 % des nouvelles contaminations par le VIH. Le taux d'incidence est de 1 006 infections par an (IC 95 % [857-1 155]) pour 100 000 HSH. Les estimations de l'INSERM sur la période 2004-2007 sont proches, confirmant un taux annuel d'incidence de 17 à 19 infections par le VIH pour 100 000 personnes en France [3].

Parmi les sujets infectés par le VIH en 2008, on estime que 51 % ont été diagnostiqués dans les 12 mois suivant la contamination. Cette proportion diffère selon le groupe de transmission, elle est la plus haute chez les HSH (61 %), la plus basse chez les hommes hétérosexuels, français comme étrangers (39 et 35 % respectivement), et de 47 % chez les femmes hétérosexuelles [2]. Le tiers des sujets diagnostiqués VIH dans l'année suivant leur contamination avaient été identifiés dans la déclaration obligatoire comme ayant une infection récente, sur la notion de symptômes compatibles avec une primo-infection (11 %), d'un profil biologique évocateur de séroconversion ou d'un antécédent de sérologie VIH négative dans les 12 derniers mois.

### Pourquoi améliorer encore le dépistage dès la primo-infection ?

#### *Bénéfice individuel d'une prise en charge précoce*

Il faut rappeler qu'en l'absence de traitement ARV la remontée spontanée des CD4 après la primo-infection est inconstante, et de faible amplitude lorsqu'elle existe. Ainsi, dans la cohorte ANRS PRIMO, 21 % des patients présentaient dès la primo-infection un taux de

CD4 inférieur à 350/mm<sup>3</sup> (dont 4 % un taux inférieur à 200/mm<sup>3</sup>) [4]. De plus, les sujets originaires d'Afrique subsaharienne ont des CD4 plus bas que les autres sujets à délai égal depuis la contamination [5]. Ultérieurement, en l'absence de traitement ARV, une diminution rapide des CD4 est observée dès les premières années de l'infection [6, 7]. En effet, 34 % des patients non traités de la cohorte présentaient des CD4 inférieurs à 350/mm<sup>3</sup> deux ans après l'inclusion, et le risque de baisse des CD4 en dessous de 350/mm<sup>3</sup> était de 77 % à deux ans chez les patients ayant un niveau de CD4 inférieur à 500/mm<sup>3</sup> au moment de la primo-infection. Dans une étude récente où les patients étaient inclus au cours d'une infection récente (< 6 mois), 27,5 % des patients non traités initialement avaient un critère d'initiation de traitement à 9 mois de suivi, et 50 % à 18 mois [8].

Les facteurs prédictifs d'une diminution rapide des CD4 à moins de 350/mm<sup>3</sup> après la primo-infection sont bien connus. Il s'agit :

- du statut clinique symptomatique « modéré » à « sévère » (nombre de symptômes supérieur à 3, présence de symptômes neurologiques, cutanés ou gastro-intestinaux) ;
- d'un niveau de CD4 inférieur à 500/mm<sup>3</sup> ;
- et de niveaux élevés d'ARN-VIH (supérieur à 5 log<sub>10</sub> copies/mL) et d'ADN-VIH intracellulaire (supérieur à 3,4 log<sub>10</sub> copies/10<sup>6</sup> PBMC) au diagnostic [4, 6, 9].

Ainsi, la nécessité d'un dépistage et d'une prise en charge précoces repose sur l'existence fréquente d'un déficit immunitaire chez une proportion non négligeable de patients dès la primo-infection et sur le risque de progression immunologique rapide dès les premières années de l'infection. La recommandation d'initiation du traitement antirétroviral au seuil de 500 CD4/mm<sup>3</sup> chez des sujets en phase chronique est ainsi justifiée en phase de primo-infection sur la base des mêmes arguments.

### **Bénéfice collectif d'une prise en charge précoce**

La primo-infection est une période à haut risque de transmission du VIH, comme l'ont montré des études épidémiologiques, phylogénétiques et de modélisation de la dynamique de la transmission. Les personnes dépistées au moment de la primo-infection doivent être informées de ce risque élevé de contaminer leurs partenaires lors de rapports non protégés.

Le risque de transmission sexuelle du VIH en l'absence de traitement ARV a ainsi été estimé comme étant 26 fois plus important en phase de primo-infection qu'en phase chronique au sein de la cohorte ougandaise [10]. Des études phylogénétiques réalisées notamment au Québec [11] et en Suisse [12] ont mis en évidence l'existence de clusters de transmission. Le regroupement des souches au sein de ces clusters était plus fréquent chez les patients ayant une infection récente (< 6 mois) ou semi-récente (< 12 mois) que chez les patients en phase chronique. Le délai médian entre les dates de contamination des différents cas regroupés au sein de ces clusters était respectivement de 15 mois au Québec et de 7 mois en Suisse, soulignant l'importance de la transmission dans les mois suivant la primo-infection. En revanche, une analyse en Europe de méthodologie différente ne retrouve pas ces résultats [13]. Ainsi, l'influence de la phase aiguë de la primo-infection sur la dynamique de la transmission du VIH est à nuancer, en fonction des pays et des données épidémiologiques sources.

Enfin, une modélisation souligne l'importance du dépistage, notamment en primo-infection, dans la réduction de la transmission du VIH chez les HSH en Australie [14]. Ainsi, parmi les 9 % de patients HSH infectés par le VIH et non dépistés, 3 % seraient en phase de primo-infection. Ces patients seraient à l'origine de respectivement 31 % et 19 % des nouvelles infections au sein du groupe d'HSH australiens.

L'annonce d'une séropositivité VIH s'accompagne en général d'un changement dans les comportements sexuels. Lorsque les personnes incluses dans la cohorte PRIMO ont été interrogées sur leurs pratiques sexuelles avant leur contamination puis au cours de leur suivi après le diagnostic, le pourcentage de sujets sexuellement actifs diminuait à 76 % dans les mois suivants. Surtout, le pourcentage de relations sexuelles non protégées passait de 70 % avant la contamination à 26 % ensuite. Cette diminution des pratiques à

risque est observée chez les femmes et chez les hommes quelle que soit leur orientation sexuelle. De tels résultats ont également été observés au cours de l'infection chronique.

Le dépistage du VIH doit s'inscrire dans un dépistage large des IST. Le bulletin des réseaux de surveillance des IST faisait état d'une légère diminution des cas de syphilis, d'une stabilisation des gonococcies et des lymphogranulomatoses vénériennes (LGV) rectales en France en 2008 [15]. Néanmoins, il faut souligner que la prévalence de l'infection à VIH chez des personnes présentant une IST restait très importante : 93 % lors des LGV, 72 % lors des rectites à *Chlamydia*, 39 % lors des syphilis et 15 % lors des gonococcies. Deux études récentes tendent d'ailleurs à montrer l'association d'une primo-infection à VIH avec la syphilis et les gonococcies rectales [16, 17]. Si la temporalité entre l'IST bactérienne et la contamination par le VIH est difficile à démontrer, la présence d'une IST facilite la contamination par le VIH. Les CDAG devenant des CIDDIST pourront assurer le dépistage et la prise en charge de l'ensemble des IST, y compris à *Chlamydia*. Les sujets porteurs d'IST bactériennes doivent être systématiquement avertis des risques augmentés qu'ils encourent de contamination par le VIH et/ou de transmission du VIH à leurs partenaires.

La HAS recommande un dépistage systématique de l'infection à VIH chez les partenaires, lequel est largement facilité dans le contexte de la primo-infection [18].

## Comment cibler le diagnostic précoce ?

La formation de tous les acteurs de santé, comprenant en particulier les médecins et les biologistes de ville, est importante pour le diagnostic d'une primo-infection ou d'une infection récente.

Le rapport « Prévention et réduction des risques dans les groupes à haut risque vis-à-vis du VIH et des IST<sup>1</sup> » insistait en 2009 sur la « nécessité de campagnes de prévention spécifiques, ciblées, centrées sur la période précédant et succédant à une exposition à risque, et informant sur les symptômes possibles de primo-infection ». L'enquête PREVAGAY, réalisée en 2009 auprès d'HSH fréquentant des établissements gays de Paris (bars, saunas, backrooms), décrit ainsi un échantillon de population à très haut risque de contamination par le VIH, où l'incitation au dépistage, et en particulier au dépistage précoce, est particulièrement indiquée. L'incidence annuelle du VIH-1 (taux de nouvelles contaminations) est très élevée, de 7,5 % (IC 95 % [4,2-10,3]), résultante probable d'une prévalence déjà élevée dans ce groupe, de l'ordre de 18 % [15,3-20,4], et de pratiques sexuelles à risque. Cette incidence estimée à Paris est beaucoup plus élevée que celle de l'ordre de 1 % par an estimée par l'InVS sur l'ensemble de la population HSH en France ([www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)). Pour les auteurs du rapport, ces résultats doivent être largement diffusés dans les lieux de sexe, les CDAG/CIDDIST, mais aussi dans la presse gay [19].

Les données récentes en matière de transmission du VIH ont conduit la HAS à émettre la proposition de dépistage ciblé et régulier dans certaines populations, dont les HSH, les hétérosexuels ayant eu plus d'un partenaire sexuel dans les 12 derniers mois et les personnes originaires d'une zone de haute prévalence. La répétition régulière du dépistage « ciblé » devrait permettre d'améliorer encore le dépistage précoce.

## Quand évoquer une primo-infection à VIH ?

Le diagnostic de primo-infection à VIH reste insuffisamment évoqué, même si les symptômes représentent une cause potentielle de recours médical. Sa méconnaissance est principalement liée à la faible spécificité des symptômes [9, 20, 21]. La formation renforcée des urgentistes et des médecins de ville pourrait améliorer le repérage des symptômes et faciliter le diagnostic précoce.

1. G. Pialoux, F. Lert, « Mission RDRs, Prévention et réduction des risques dans les groupes à haut risque vis-à-vis du VIH et des IST » 25 novembre 2009.

## Diagnostic clinique

Une primo-infection à VIH doit être recherchée devant des signes cliniques compatibles avec un syndrome viral aigu persistant (fièvre pendant plus de sept jours) associé à une polyadénopathie, à des manifestations cutané-muqueuses et/ou neurologiques, et/ou après toute situation à risque sexuel. Les symptômes surviennent entre 10 et 15 jours après la contamination; ils sont associés à des anomalies biologiques hématologiques (thrombopénie, neutropénie, hyperlymphocytose ou lymphopénie précoce) et 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 à VIH sont les syndromes mononucléosiques (EBV, CMV) la toxoplasmose, la grippe, les hépatites virales aiguës, les infections streptococciques et la syphilis. Ainsi, les explorations dans un contexte fébrile doivent systématiquement inclure la recherche d'une infection aiguë par le VIH.

**Tableau 1. Fréquence des anomalies cliniques et biologiques au moment de la primo-infection**

Symptômes	Fréquence (%)
Fièvre	> 90
Amaigrissement	19-50
Pharyngite	40-77
Éruption maculo-papuleuse	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)	30-74
Neutropénie, anémie	35, 26
Lymphopénie (< 1000)	30
Cytolyse hépatique	23-46

Comme indiqué précédemment, la recherche d'une ou plusieurs IST doit être systématiquement effectuée en parallèle dans ce contexte diagnostique.

## Diagnostic virologique

### *Définitions virologiques de l'infection à VIH «aiguë» et de l'infection «récente»*

- Primo-Infection «aiguë» : entre 2 et 4 à 6 semaines après la contamination. Sérologie VIH négative ou faiblement positive, avec western blot VIH-1 négatif ou incomplet ( $\leq 1$  anticorps), et ARN-VIH positif et/ou Ag p24 positif.
- Infection «récente» : entre 4 à 6 semaines et au maximum 6 mois après la contamination. Sérologie positive avec western blot VIH-1 incomplet ( $\geq 2$  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.

La connaissance de la cinétique d'apparition des différents marqueurs virologiques est essentielle pour établir le diagnostic d'une infection récente par le VIH. L'ARN-VIH plasmatique peut être positif dès 7 à 10 jours après la contamination. Toutefois, un test fait trop précocement peut être négatif. Les tests Elisa « combinés » permettant de détecter les anticorps anti-VIH et l'Agp24 peuvent être positifs dès 15 jours après l'infection grâce à la détection de l'antigène p24. En cas de prise de risque récente ou en présence de symptômes cliniques évocateurs d'une primo-infection, la mesure de l'ARN-VIH plasmatique ou, à défaut, la recherche d'une antigénémie p24 doit être réalisée sans délai. Un résultat de sérologie VIH négatif associé à un ARN-VIH positif signe une infection aiguë et doit conduire à une prise en charge immédiate.

Le nombre d'anticorps présents sur le western blot est corrélé au délai écoulé depuis la contamination :  $\leq 1$  anticorps pour une durée médiane de 28 jours (IQR, 25-34), 2 à 4 anticorps pour une durée de 39 jours [34-46],  $\geq 5$  anticorps pour une durée de 63 jours [47-88] [4].

Dans le contexte d'une infection « aiguë », les tests rapides (qui ne dépistent que les anticorps) ne sont pas recommandés, car ils risquent d'être négatifs et donc de retarder voire d'exclure le diagnostic d'infection à VIH. En revanche, lors d'une infection récente, comme les tests Elisa standards, ils sont positifs environ trois semaines à un mois après la contamination.

La cohorte ANRS PRIMO a décrit la grande variabilité des paramètres immunovirologiques des patients au moment du diagnostic de primo-infection, même lorsqu'on tient compte du délai entre la contamination et le diagnostic. Le niveau médian de l'ARN-VIH plasmatique était de 5,06  $\log_{10}$  copies/mL (extrêmes :  $< 1,7$ -8,33), de l'ADN-VIH intracellulaire de 3,32  $\log_{10}$  copies/ $10^6$  PBMC (extrêmes :  $< 1,8$ -4,93) et le taux médian de CD4 était de 506/ $\text{mm}^3$  (40-1542) avec une forte corrélation entre ces marqueurs et la symptomatologie clinique. Les patients symptomatiques avaient en effet des niveaux d'ARN et d'ADN plus élevés et un taux de CD4 plus bas que les patients asymptomatiques [4, 6, 21].

## Épidémiologie virologique

En France, la fréquence des virus résistants à au moins un ARV au moment de la primo-infection est restée stable autour de 10 %, entre 1996 et 2006. Actuellement, la prévalence de virus résistants est de 5,5 % pour les INTI, de 4,8 % pour les INNTI, de 2,2 % pour les IP et de 1,7 % pour au moins 2 classes d'ARV. La réalisation d'un test génotypique de résistance est recommandée au moment de la primo-infection, elle permettra l'identification du sous-type viral et si nécessaire l'adaptation du traitement ARV.

La fréquence des primo-infections par des virus de sous-types non-B a augmenté en France de 10 % en 1996 à 38 % en 2008. Seulement 30 % des patients infectés récemment par une souche non-B sont des migrants. Le pourcentage de virus de sous-types non-B résistants est légèrement plus faible (7,5 %) que celui des virus de sous-type B (15 %) [22].

La prévalence du tropisme X4 ou R5/X4 parmi les virus de sous-type B, mesurée par des tests génotypiques, est élevée dès la primo-infection en France ; elle est stable à environ 15 % depuis 10 ans, sans lien avec la résistance aux ARV [23]. Une prévalence identique est retrouvée dans les études espagnoles. En revanche, une étude américaine rapporte un taux plus faible de 3,2 % avec un test phénotypique [24, 25].

Les données concernant l'évolution de la virulence du VIH-1 (évaluée par les niveaux de CD4 et d'ARN-VIH plasmatique au moment de la primo-infection ou de l'infection récente) en France sont controversées : la virulence n'a pas varié entre 1996 et 2007 chez les patients inclus dans la cohorte PRIMO, alors que les données de la FHDH retrouvent une augmentation de la virulence entre 1997 et 2005 chez des patients dépistés dans les 12 mois suivant l'infection [26, 27].

## Faut-il proposer un traitement ARV dès la primo-infection ?

Il faut différencier ici le traitement de la primo-infection de celui de l'infection récente, où les paramètres immunovirologiques sont en voie de stabilisation et où l'indication de traitement rejoint celle de l'infection chronique. La question d'un traitement précoce, donc rapidement instauré, se pose dans les premières semaines de l'infection. En parallèle est posée la question de la durée d'un tel traitement : s'agit-il d'un traitement transitoire de la phase aiguë, ou d'un traitement à très long terme voire définitif ?

Des essais thérapeutiques en cours, dont l'essai ANRS OPTIPRIM commencé en France en 2010, évaluent des traitements « intensifiés » prescrits précocement, pour réduire le réservoir, limiter l'agression virale initiale et ses conséquences immunologiques, avec pour objectif à terme d'évaluer le risque de rebond viral après interruption thérapeutique.

### Arguments pour un traitement précoce

Le taux de CD4, les niveaux d'ARN-VIH plasmatique et d'ADN-VIH intracellulaire sont prédictifs dès la primo-infection de la progression clinique et de la baisse ultérieure des CD4. À ce jour, aucun essai de traitement ARV instauré dès la primo-infection n'a montré, après interruption du traitement, le bénéfice de cette approche en termes de modification du set-point prédit par le niveau initial des marqueurs, quelles qu'en soient les modalités (séquences d'interruptions successives, immunisation vaccinale, immunothérapie par l'IL-2 ou l'IFN...) [28, 29, 30]. Cependant, plusieurs arguments suggèrent un effet bénéfique d'un traitement très précoce.

### Arguments virologiques

Sur le plan virologique, la primo-infection est marquée par une dissémination virale rapide dans l'organisme et par l'archivage de souches virales dans des sites dits « sanctuaires », dont le cerveau, qui peuvent être ultérieurement difficilement accessibles aux ARV.

En termes de réponse thérapeutique, la taille du réservoir (évaluée par la mesure de l'ADN-VIH intracellulaire) diminue de façon plus importante sous l'effet d'un traitement précoce comparé à un traitement en phase chronique [31, 32]. Les niveaux d'ADN-VIH très bas observés chez les patients traités dès la primo-infection sont proches de ceux des sujets contrôleurs du VIH (cohorte ANRS PRIMO et HIV controllers). La diminution du réservoir pourrait limiter le niveau de réplication résiduelle et faciliter ainsi les conditions d'un contrôle virologique spontané ultérieur, ce d'autant qu'un traitement initié dès la primo-infection réduit significativement l'activité transcriptionnelle comparé à un traitement initié en phase chronique [33]. Ainsi, de rares cas de contrôle viral prolongé après l'arrêt d'un traitement initié en primo-infection ont été observés [28, 34]. Cela suggère l'existence du bénéfice potentiel d'un traitement précoce sur la mise en place de mécanismes de contrôle de la réplication virale, avec un bénéfice attendu à moyen-long terme en cas d'interruption thérapeutique ultérieure (qui n'est plus recommandée).

### Arguments immunologiques

Sur le plan immunologique, plusieurs arguments renforcent l'idée du caractère bénéfique d'un traitement précoce. D'une part, la restauration lymphocytaire, qui conditionne le risque de progression clinique, est plus importante après un traitement initié en primo-infection qu'au cours de l'infection chronique [35]. D'autre part, on observe en primo-infection une activation massive et généralisée du système immunitaire. Le niveau d'activation est corrélé à celui de la charge virale, laquelle est en partie responsable de cette activation, même si d'autres mécanismes existent en parallèle [36]. Cette activation est délétère. Elle entraîne une sénescence accélérée des lymphocytes contribuant à la majoration du déficit immunitaire. De plus, elle est généralisée, concernant les réponses spécifiques du VIH et celles dirigées contre d'autres cibles antigéniques, virales et tumorales. Enfin, l'activation

des CD4 favorise l'infection, la réplication virale et la destruction des cellules infectées, en particulier les lymphocytes T CD4+ spécifiques du VIH et les lymphocytes muqueux dont la déplétion préférentielle a été rapportée.

Le traitement et sa précocité ont ainsi un impact sur le niveau de réponses immunes et sur leur fonctionnalité. Des données récentes montrent que :

- le degré de réplication résiduelle influence le niveau d'activation immunitaire résiduelle sous traitement efficace,
- et le gain de CD4 sous traitement est corrélé à l'importance de la désactivation [36, 37, 38].

En l'absence de traitement, la persistance de la réplication virale, même avec le maintien d'un taux de CD4 acceptable, conduit à une activation chronique dont les conséquences à long terme sont délétères pour le système immunitaire et pour d'autres organes (systèmes cardio-vasculaire, osseux, nerveux...). Ces éléments apparaissent comme des arguments forts pour initier un traitement dès la primo-infection, avec la discussion au travers d'essais thérapeutiques de traitements renforcés qui permettraient une désactivation plus rapide et plus profonde qu'un traitement standard.

### Arguments épidémiologiques

Des arguments de santé publique plaident également en faveur d'une intervention thérapeutique précoce visant à diminuer la charge virale globale de l'organisme incluant la charge virale au niveau du tractus génital, du fait d'un risque élevé de transmission sexuelle à cette phase. Il a été montré que la prescription d'ARV entraîne une diminution de la transmission du VIH au sein de couples hétérosexuels sérodifférents en Afrique subsaharienne, dans des populations d'usagers de drogues injectables au Canada, et chez des HSH à San Francisco, faisant ainsi émerger le concept de « *Treatment as prevention* » dans l'infection chronique (voir chapitre « Dépistage et nouvelles stratégies de prévention de la transmission du VIH »). En revanche, la littérature est particulièrement pauvre concernant l'impact du traitement lors de la primo-infection sur la dynamique de la transmission. Une seule étude observationnelle, réalisée dans une cohorte d'HSH en Suisse, rapporte un taux de transmission moins élevé à partir de patients traités par rapport à des patients non traités dès la primo-infection, mais la survenue des transmissions après interruption du traitement [39]. En revanche, dans une modélisation de la dynamique de la transmission chez les HSH australiens, l'impact du traitement ARV sur la diminution de la transmission au cours de la primo-infection semble modeste par rapport à celui de l'impact du dépistage sérologique [14].

Au regard du poids de la primo-infection dans la dynamique de l'épidémie, il semble primordial d'évaluer l'impact respectif d'un dépistage précoce en regard d'un traitement précoce sur la transmission du VIH.

### Limites du traitement

Le bénéfice d'un traitement dès la découverte de l'infection n'est pas démontré ni la durée optimale définie. Il s'agit d'un moment où l'individu est en situation de vulnérabilité, ce qui peut induire des difficultés de compréhension et d'adhésion au traitement. Par ailleurs, les patients sont exposés aux conséquences d'un traitement à vie.

## Modalités de traitement

### Indications du traitement antirétroviral

Au cours de la primo-infection, l'initiation rapide d'un traitement comportant une association de ténofovir/emtricitabine et d'un IP/r est recommandée :

- chez les patients présentant des symptômes associés ( $\geq$  trois) ou sévères (en particulier neurologiques), et/ou en cas d'infection opportuniste (AIIa);

– chez les patients ayant un taux de CD4 inférieur à 500/mm<sup>3</sup> au moment du diagnostic (AIIa).

La primo-infection ou une infection récente diagnostiquée en cours de grossesse représentent également des indications de traitement rapide, quels que soient les niveaux de CD4 et de charge virale (voir chapitre «Grossesse»).

Quand un traitement est envisagé, l'information donnée aux patients doit être claire, complète et rapidement comprise, en particulier celle sur les bénéfices attendus du traitement mais aussi celle concernant les effets indésirables éventuels. Un effort particulier doit être porté sur l'accompagnement et l'éducation thérapeutique, comme pour un premier traitement en phase chronique, afin d'induire une adhésion complète au traitement.

Il est recommandé aux cliniciens de privilégier l'inclusion des patients dans les essais thérapeutiques et dans la cohorte ANRS PRIMO (service d'épidémiologie, INSERM U1022, Le Kremlin-Bicêtre; téléphone : 01 49 59 19 75).

Les personnes chez qui un diagnostic de primo-infection par le VIH est porté peuvent se voir proposer dans un délai bref une mise sous traitement. C'est le cas pour l'essai randomisé de phase III, ANRS147 OPTIPRIM, qui évalue l'impact de deux stratégies de traitement instaurées très précocement. Dans ce contexte, les investigateurs de l'essai et les associatifs du TRT-5 ont conçu «OPTICE», dispositif associatif d'accompagnement à la décision éclairée et au suivi des participants, qui repose sur une ligne téléphonique d'information et d'écoute accessible tous les jours de 8 heures à 23 heures et sur la disponibilité d'un réseau associatif présent dans les villes concernées par l'essai. Chaque participant potentiel de l'essai sera informé de ce dispositif en même temps que la notice d'information et de consentement éclairé lui sera remise.

### **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 active, de forte barrière génétique et d'épidémiologie virologique (BII).

Dans le contexte de la primo-infection, l'association de ténofovir/emtricitabine (adaptée si besoin à la clairance de la créatinine) avec du darunavir/r est à privilégier par rapport à l'association abacavir/lamivudine avec d'autres IP/r, en raison de leur puissance virologique chez des patients naïfs ayant souvent une charge virale (CV) élevée, et en l'absence de connaissance du statut vis-à-vis du HLA B\*5701. Cette stratégie n'a cependant pas été évaluée au moment de la primo-infection; les autres IP/r proposés dans l'infection chronique (lopinavir/r, atazanavir/r) représentent des alternatives au darunavir/r.

Le raltégravir et l'efavirenz posent le problème d'une moindre barrière génétique dans un contexte où l'adhésion initiale au traitement ARV est imprévisible, et ne semblent pas devoir être recommandés en première ligne. La prescription d'efavirenz soulève d'autres réserves : une tolérance neuropsychique moyenne dans cette période de stress habituellement observée au moment de la primo-infection et l'absence habituelle de résultats du génotype de résistance quand on décide de traiter rapidement. 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 (AIIa). D'une part, l'interruption d'un traitement initié expose à une augmentation du risque de transmission du VIH après le rebond viral. D'autre part, il n'est pas démontré qu'un traitement transitoire a un impact persistant sur le niveau du réservoir et sur les fonctions immunitaires après l'arrêt.

### **Objectif du traitement antirétroviral**

Les objectifs du traitement et le suivi des patients traités sont identiques à ceux définis au cours de l'infection chronique, avec une diminution de la CV d'au moins 2 log<sub>10</sub> copies/mL à M1, l'obtention d'une CV inférieure à 400 copies/mL à M3 et d'une CV indétectable

(< 50 copies/mL) à M6, ou entre M9 et M12 si le niveau de CV était très élevé à l'initiation du traitement. Les résultats du test génotypique de résistance permettront d'adapter le traitement en cas de mutations de résistance vis-à-vis du traitement de première ligne.

### **Suivi clinique et biologique des patients non traités**

Chez les patients ayant un diagnostic de primo-infection et 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, puis tous les trois mois pendant la première année, pour évaluer la progression initiale et estimer le niveau d'équilibre immunovirologique atteint entre trois et six mois après la contamination. Ensuite, le suivi et les indications de traitement sont identiques à ceux des patients en phase d'infection chronique.

### **Points forts**

- La quasi-totalité des nouvelles infections en France est due à un contact sexuel, les hommes ayant des rapports homosexuels représentant près de 50 % de celles-ci.
- Le nombre de primo-infections diagnostiquées reste modeste au regard du nombre de nouvelles infections.
- La nécessité du diagnostic et de la prise en charge de la primo-infection par le VIH est justifiée par le risque de progression immunologique rapide dès les premiers mois de l'infection.
- La recommandation d'un traitement initié au seuil de 500 CD4/mm<sup>3</sup> et/ou en présence de symptômes sévères concerne près de 70 % des cas de primo-infection.
- Dans le contexte d'une infection « aiguë », les tests rapides ne sont pas recommandés, car ils risquent d'être négatifs et donc de retarder voire d'exclure le diagnostic d'infection à VIH.

### **Le groupe d'experts recommande :**

- un dépistage ciblé et régulier dans certaines populations ayant une forte incidence d'infection à VIH. La répétition régulière de ce dépistage devrait permettre le diagnostic de primo-infections et d'infections récentes et conduire à une prise en charge plus précoce (AIIa);
- une proposition systématique de sérologie VIH aux partenaires. Ce dépistage est d'autant plus pertinent que le risque de transmission sexuelle est élevé en phase de primo-infection (AIIa);
- un traitement dans des délais courts des patients présentant des symptômes sévères, en particulier neurologiques, et chez les patients ayant un taux de CD4 inférieur à 500/mm<sup>3</sup> au moment du diagnostic, par une association de ténofovir/ emtricitabine avec un IP/r (AIIa);
- une surveillance rapprochée des patients non traités dès les premières semaines, pendant la première année de suivi (BIIa);
- la poursuite des inclusions dans les essais et les cohortes pour améliorer les connaissances en particulier épidémiologiques et thérapeutiques à long terme au cours de la primo-infection (AII).

## BIBLIOGRAPHIE

1. LE VU S, MEYER L, CAZEIN F et al. Performance of an immunoassay at detecting recent infection among reported HIV diagnoses in France, 2003-2007. *AIDS*, 2009, 23 : 1773-1779.
2. LE VU S, LE STRAT Y, CAZEIN F et al. Population-based HIV Incidence in France, 2003 to 2008. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco USA, Feb 2010. Abstract 36LB.
3. NDAWINZ JND, COSTAGLIOLA D, SUPERVIE V. Évolution récente de l'incidence du VIH en France. 5<sup>e</sup> conférence francophone VIH/Sida. Casablanca, Maroc, mars 2010. Abstract 163.
4. GHOSN J, DEVEAU C, CHAIX ML et al. Despite being highly diverse, immunological status strongly correlates with clinical symptoms during primary HIV-1 infection : a cross-sectional study based on 674 patients enrolled in the ANRS CO 06 PRIMO cohort. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65 : 741-748.
5. LEWDEN C, THIÉBAUT R, BOUFASSA F et al. Comparison of early CD4 T-cell count in HIV-1 seroconverters in Côte d'Ivoire and France : the ANRS PRIMO-CI and SEROCO cohorts. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010, 53 : 260-265.
6. 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.
7. DRYLEWICZ J, WALKER S, COMMENGES D et al. Plasma HIV RNA and CD4+ count dynamics during acute infection in 761 HIV-1-infected patients : the CASCADE collaboration. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco USA, Feb 2010. Abstract 512.
8. HOGAN C, DEGRUTTOLA V, DAAR E et al. A finite course of ART during early HIV-1 infection modestly delays need for subsequent ART initiation : ACTG A5217, the SETPOINT Study. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco USA, Feb 2010. Abstract 134.
9. KELLEY CF, BARBOUR JD, HECHT FM. The relation between symptoms, viral load, and viral load set point in primary HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007, 45 : 445-448.
10. HOLLINGSWORTH TD, ANDERSON RM, FRASER C. HIV-1 transmission, by stage of infection. *J Infect Dis*, 2008, 198 (5) : 687-693.
11. 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 (7) : 951-959.
12. YERLY S, JUNIER T, GAYET-AGERON A et al. The impact of transmission clusters on primary drug resistance in newly diagnosed HIV-1 infection. *AIDS*, 2009, 23 (11) : 1415-1423.
13. BROWN AE, GIFFORD RJ, CLEWLEY JP et al. Phylogenetic reconstruction of transmission events from individuals with acute HIV infection : toward more-rigorous epidemiological definitions. *J Infect Dis*, 2009, 199 (3) : 427-431.
14. WILSON DP, HOARE A, REGAN DG et al. Importance of promoting HIV testing for preventing secondary transmissions : modelling the Australian HIV epidemic among men who have sex with men. *Sex Health*, 2009, 6 (1) : 19-33.
15. InVS, Bulletin des réseaux de surveillance des infections sexuellement transmissibles au 31 décembre 2008, Renago, Renachla et Resist.
16. ZETOLA NM, BERNSTEIN KT, WONG E et al. Exploring the relationship between sexually transmitted diseases and HIV acquisition by using different study designs. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 50 (5) : 546-551.
17. KARP G, SCHLAEFFER F, JOTKOWITZ A et al. Syphilis and HIV co-infection. *Eur J Intern Med*, 2009, 20 (1) : 9-13.
18. HAS. Dépistage de l'infection par le VIH en France. Stratégies et dispositif de dépistage. Octobre 2009.
19. PIALOUX G, LERT F. Mission RDRs, Prévention et réduction des risques dans les groupes à haut risque vis-à-vis du VIH et des IST, 25 novembre 2009.
20. HOEN B. Primo-infection par le VIH. *Édition Doin*, 2007, p. 71-76.
21. SCHACKER T, COLLIER AC, HUGHES J et al. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med*, 1996, 125 : 257-266.
22. CHAIX ML, DESCAMPS D, WIRDEN M et al. Stable frequency of HIV-1 transmitted drug resistance in patients at the time of primary infection over 1996-2006 in France. *AIDS*, 2009, 23 (6) : 717-724.
23. FRANGE P, GALIMAND J, GOJJARD C et al. High frequency of X4/DM-tropic viruses in PBMC samples from patients with primary HIV-1 subtype-B infection in 1996-2007 : the French ANRS CO06 PRIMO Cohort Study. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 64 (1) : 135-141.
24. DE MENDOZA C, VAN BAELEN K, POVEDA E et al. Performance of a population-based HIV-1 tropism phenotypic assay and correlation with V3 genotypic prediction tools in recent HIV-1 seroconverters. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008, 48 (3) : 241-244.

25. ESHLEMAN SH, HUSNIK M, HUDELSON S et al. Antiretroviral drug resistance, HIV-1 tropism, and HIV-1 subtype among men who have sex with men with recent HIV-1 infection. *AIDS*, 2007, 21 (9) : 1165-1174.
26. TROUDE P, CHAIX ML, TRAN L et al. No evidence of a change in HIV-1 virulence since 1996 in France. *AIDS*, 2009, 23 (10) : 1261-1267.
27. POTARD V, WEISS L, LAMONTAGNE F ET AL. Trends in post-infection CD4 cell counts and plasma HIV-1 RNA levels in HIV-1-infected patients in France between 1997 and 2005. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009, 52 (3) : 422-6.
28. DESQUILBET L, GOUJARD C, ROUZIUX C et al. Does transient HAART during primary HIV-1 infection lower the virological plateau? *AIDS*, 2004, 18 : 2361-2369.
29. SENG R, GOUJARD C, DESQUILBET L et al. Rapid CD4+ cell decrease after transient cART initiated during primary HIV infection (ANRS PRIMO and SEROCO cohorts). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008, 49 (3) : 251-8.
30. VOLBERDING P, DEMETER L, BOSCH RJ ET AL. Antiretroviral therapy in acute and recent HIV infection : a prospective multicenter stratified trial of intentionally interrupted treatment. *AIDS*, 2009, 23 (15) : 1987-95.
31. CELLERAI C, HARARI A, YERLY S et al. Immunological and virological comparison between long-term ART-treated HIV-1 seroconverters and long-term non-progressors. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco USA. Feb 2010. Abstract 465.
32. NGO-GIANG-HUONG N, DEVEAU C, DA SILVA I ET AL. Proviral HIV-1 DNA in subjects followed since primary HIV-1 infection who suppress plasma viral load after one year of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2001, 15 (6) : 665-73.
33. SCHMID A, GIANELLA S, VON WYL V ET AL. Profound depletion of HIV-1 transcriptionally active PBMC by early cART during primary HIV-1 infection but not by treatment during chronic infection : Results of the Zurich Primary HIV Infection Study. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco USA. Feb 2010. Abstract 135LB.
34. HOCQUELOUX L, PRAZUCK T, AVETTAND-FENOEL V ET AL. Long-term immunovirologic control following antiretroviral therapy interruption in patients treated at the time of primary HIV-1 infection. *AIDS*, 2010, 24 (10) : 1598-601.
35. LACABARATZ-PORRET C, URRUTIA A, DOISNE JM et al. Impact of antiretroviral therapy and changes in virus load on human immunodeficiency virus (HIV)-specific T cell responses in primary HIV infection. *J Infect Dis*, 2003, 187 : 748-757.
36. DEEKS SG, KITCHEN CM, LIU L et al. Immune activation set point during early HIV infection predicts subsequent CD4+ T-cell changes independent of viral load. *Blood*, 2004, 104 : 942-947.
37. MAVIGNER M, DELOBEL P, CAZABAT M et al. HIV-1 residual viremia correlates with persistent T-cell activation in poor immunological responders to combination antiretroviral therapy. *PLoS One*, 2009, 4 (10) : e7658.
38. BUZÓN MJ, MASSANELLA M, LLIBRE JM et al. HIV-1 replication and immune dynamics are affected by raltegravir intensification of HAART-suppressed subjects. *Nat Med*, 2010, 16 (4) : 460-5.
39. RIEDER P, JOOS B, VON WYL V ET AL. HIV-1 transmission after cessation of early antiretroviral therapy among men having sex with men. *AIDS*, 2010, 24 (8) : 1177-83.

# 11

## 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 du composé 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 quotidienne avec l'aide du suivi thérapeutique pharmacologique.

### Pharmacocinétique des antirétroviraux

**Les caractéristiques pharmacocinétiques** des antirétroviraux disponibles en 2010 sont résumées dans le tableau 1 p. 224.

Les *inhibiteurs nucléosi(ti)diques* (INTI) de la transcriptase inverse 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 [1, 2].

Les *inhibiteurs non nucléosidiques* de la transcriptase inverse (INNTI) sont des inhibiteurs allostériques qui ont pour principales caractéristiques d'avoir une longue demi-vie (> 25 h), d'être éliminés par les cytochromes P450 (CYP) hépatiques et de posséder des propriétés inductrices enzymatiques.

Les *inhibiteurs de protéase* du VIH

Le ritonavir est un inhibiteur puissant du CYP3A. Administré à faible dose (100 mg ou 200 mg, 1 ou 2 fois par jour), il augmente de façon importante les concentrations plasmatiques (voir ci-dessous) des IP associés.

Les inhibiteurs de protéase (IP) associés au ritonavir (IP/r) ont une demi-vie comprise entre 7 et 13 h. 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 ci-dessous). Certains IP, en particulier le tipranavir, sont par ailleurs inducteurs des enzymes et/ou transporteurs (voir ci-dessous). La prise des IP/r avec un repas augmente leurs concentrations et est donc recommandée.

L'oubli de prise est probablement plus délétère pour les schémas thérapeutiques en monoprise quotidienne par rapport à ceux en deux prises par jour, en particulier pour les IP/r dont la demi-vie est courte [3]. Les données des essais récents font réserver la monoprise des IP/r (lopinavir, darunavir, fosamprénavir) aux patients naïfs de traitement antirétroviral [4].

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 administrée. On estime que l'état d'équilibre est en général atteint au bout de 10 à 15 jours de traitement.

- 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 deux fois par jour, car il est dégradé par voie orale. Son métabolisme est indépendant du CYP3A.

Le *maraviroc* est un *antagoniste du corécepteur 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 h. Il est en partie métabolisé par le CYP3A4. La dose quotidienne à administrer devra tenir compte des antirétroviraux associés et du degré d'insuffisance rénale (voir paragraphe «Interactions médicamenteuses»).

- Les *inhibiteurs de l'intégrase* constituent une nouvelle classe d'antirétroviraux. Le raltégravir, seul représentant de cette classe à avoir une AMM en 2010, a une demi-vie d'environ 9 h et est administré en 2 prises par jour. Sa pharmacocinétique se caractérise par une importante variabilité de l'absorption intestinale et une élimination par glucuronon-conjugaison indépendante des CYP. L'élvitgravir est en cours d'essais cliniques de phase III; associé au ritonavir, sa demi-vie est d'environ 10 h.

### Diffusion dans les réservoirs

La diffusion des molécules dans les cellules, tissus et réservoirs (cerveau, compartiments génitaux, tissu lymphoïde digestif...) dépend de plusieurs facteurs, la liposolubilité, la fixation aux protéines plasmatiques et l'affinité pour les transporteurs cellulaires qui modulent l'entrée ou la sortie. Il n'y a pas à ce jour de relation directe entre concentrations dans ces compartiments et efficacité virologique [5, 6, 7].

Des données comparant la diffusion des différentes classes d'ARV dans la sphère génitale sont maintenant disponibles. Le tableau 2 résume ces données qui sont encore partielles. Elles ne permettent pas néanmoins à ce jour d'émettre des recommandations thérapeutiques.

Le score de Charter (tableau 3) classe les différents ARV en fonction de leur pénétration et de leur efficacité au niveau cérébral [8].

Identifier les facteurs qui influencent la diffusion dans les réservoirs 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.

### Les nouvelles formes pharmaceutiques

La mise à disposition, ces dernières années, de nouvelles formes pharmaceutiques (augmentation du dosage lopinavir 200/100 mg, saquinavir 500 mg, fosemprénavir 700 mg) ou de formes combinées (Truvada® – TénofovirDF + emtricitabine 300/200 mg et Kivexa® – Abacavir + lamivudine 600/300 mg) et récemment Atripla® (ténofovirDF + emtricitabine + efavirenz 300/200/600 mg) simplifie le traitement. Leur biodisponibilité n'est pas ou peu modifiée par rapport aux formes de référence.

Une nouvelle forme galénique de ritonavir (comprimé «meltrex») est disponible; sa conservation au réfrigérateur n'est plus nécessaire.

**Tableau 1. Paramètres pharmacocinétiques des antirétroviraux disponibles en 2010**

	F (%)	Tmax (heures)	Fp (%)	Élimination	T1/2 (heures)
Abacavir	75 (S)	1	49	< 5 % rein + enz hépatiques	0,8-1,5 (21 intracell.)
Didanosine	40 (A)	1	< 5	50 % rein	1-2 (15-20 intracell.)
Emtricitabine	90 (S)	1	< 5	80 % rein	9 (39 intracell.)
Lamivudine	80 (S)	1	< 5	80 % rein	2-3 (10-15 intracell.)
Stavudine	80 (S)	1	< 5	80 % rein	1-1,5 (3-5 intracell.)
Zidovudine	60 (S)	1	20	20 % rein + 80 % conjugaison	1-1,5 (3-5 intracell.)
Ténofovir	40 (R)	2-3	< 10	80 % rein	14 (> 60 intracell.)
Efavirenz	50 (S)	2-5	99,5	< 1 % rein + CYP2B6	50
Névirapine	90 (S)	4	60	< 15 % rein + CYP2B6+ 3A4	25-30
Étravirine	ND	4	99,9	< 1 % rein + CYP3A + CYP2C	30-40
Amprénavir <sup>1,2</sup>	30-90 (S)	2	90	< 5 % rein + CYP3A	12-15
Atazanavir <sup>2</sup>	ND (R)	2	86	< 10 % rein + CYP3A	8-9
Darunavir <sup>2</sup>	ND (R)	1-4	94	< 5 % rein + CYP3A	15
Indinavir <sup>2</sup>	60 (A)	1	60	10 % rein + CYP3A	4
Lopinavir/r	ND (R)	5	99	< 5 % rein + CYP3A	5-6
Ritonavir <sup>2</sup>	70 (R)	3	99	< 5 % rein + CYP3A	3-5
Saquinavir <sup>2</sup>	4-10 (R)	1-2	97	< 5 % rein + CYP3A	5
Tipranavir <sup>2</sup>	ND (R)	3	99	< 5 % rein + CYP3A	6 (dose unique)
Enfuvirtide	70 (voie SC)	7	97	Peptidases -> acides aminés	3-8
Maraviroc	25-35 % (S)	2	76	25 % rein + CYP3A	13
Raltégravir	ND (R)	3	83	< 5 % rein + UGT1A1	9
Elvitégravir <sup>2</sup>	ND (R)	5	ND	< 5 % rein + CYP3A	10

F : biodisponibilité ; Tmax : temps d'obtention du pic plasmatique ; Fp : fixation aux protéines plasmatiques ; T1/2 : 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.

<sup>1</sup> Après administration de fosemprénavir, l'amprénavir est retrouvé dans la circulation systémique.

<sup>2</sup> Sauf indications contraires, caractéristiques pharmacocinétiques en présence de ritonavir (biodisponibilité améliorée, demi-vie allongée).

### Sources de variabilité interindividuelle

Divers paramètres entraînent une modification de la tolérance et/ou des concentrations plasmatiques.

#### Pharmacogénétique

Abacavir. Compte tenu des résultats des études, il est recommandé de faire un génotype HLA B\*5701 avant de débiter un traitement par l'abacavir [9]. Chez les patients porteurs de l'haplotype (fréquence des réactions d'hypersensibilité d'environ 50 %), l'abacavir ne doit pas être prescrit sauf en l'absence d'alternative thérapeutique, après avoir pesé le rapport bénéfique/risque. Dans ce cas, l'information du patient sur les signes d'alerte d'une réaction d'hypersensibilité devra être claire et la surveillance clinique renforcée.

Tableau 2. Rapport des concentrations des ARV dans les sécrétions génitales et le plasma

Rapport des concentrations sécrétions génitales/ plasma		Sperme				Sécrétions vaginales			
		INTI	INNTI	IP	Autres	INTI	INNTI	IP	Autres
Concentrations supérieures dans les sécrétions génitales	> 2	Ténofovir Stavudine Zidovudine				Emtricitabine Lamivudine Ténofovir			Maraviroc
	1 à 2	Abacavir			Raltégravir	Zidovudine		Indinavir	Raltégravir
Concentrations égales	1			Indinavir			Névirapine		
Concentrations inférieures dans les sécrétions génitales	0,5 à 1		Névirapine		Maraviroc			Ritonavir	
	0,1 à 0,5			Amprénavir		Abacavir Didanosine		Amprénavir	
	< 0,1		Efavirenz	Atazanavir Darunavir Lopinavir Ritonavir Saquinavir	Enfuvirtide	Stavudine	Efavirenz	Lopinavir Saquinavir	

Ces rapports sont calculés soit d'après le rapport des AUC soit dans la majorité des cas d'après le rapport des concentrations mesurées au même moment, mais à des temps variables après la prise. Ces rapports sont donc indicatifs de l'importance de la diffusion.

Tableau 3. Pénétration des ARV dans le système nerveux central quantifiée par le score de Charter [8]

	Pénétration dans le système nerveux central			
	Bonne (4)	Assez bonne (3)	Assez mauvaise (2)	Mauvaise (1)
INTI	Zidovudine	Abacavir Emtricitabine	Didanosine Lamivudine Stavudine	Ténofovir
INNTI	Névirapine	Efavirenz	Étravirine	
IP	Indinavir/r	Darunavir/r Fosamprénavir/r Indinavir Lopinavir/r	Atazanavir Atazanavir/r Fosemprénavir	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir/r Tipranavir/r
Inhibiteurs d'entrée/fusion		Maraviroc		Enfuvirtide
INI		Raltégravir		

Névirapine. Le risque de réaction d'hypersensibilité à la névirapine (hépatite sévère et/ou rash sévère) semble plus élevé chez les patients porteurs de l'haplotype HLA-DRB1\*0101 [10], mais aucune recommandation ne peut être faite à l'heure actuelle.

Efavirenz. La demi-vie de l'efavirenz est prolongée (48 h vs 23 h, avec un risque de «surexposition» et d'augmentation de toxicité) chez des patients présentant certains allèles du gène codant un CYP2B6 (CYP2B6\*6) non fonctionnel, plus fréquents chez les patients d'origine africaine que d'origine caucasienne (36 à 60 % vs 22-29 %).

Indinavir, atazanavir. Les hyperbilirubinémies associées au traitement par indinavir ou atazanavir sont plus fréquentes chez les patients ayant un syndrome de Gilbert (UGT1A1\*28) et un déficit en UGT1A1, enzyme qui participe à la glucuronocouplage de la bilirubine (en moyenne, 11 % de la population est homozygote pour ce déficit).

Raltégravir. Les concentrations de raltégravir sont plus élevées ( $C_{12h}$  multiplié par deux et AUC augmentée de 40 %) chez les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1\*28, ce qui, néanmoins, ne semble pas avoir de conséquences sur l'efficacité ou la tolérance [11].

L'existence de polymorphisme des gènes codants pour la glycoprotéine P (MDR1) ou pour certains cytochromes P450 (CYP3A5, CYP2C19 ou CYP2B6...) ou UGT (UGT1A1) a été démontrée et les conséquences sur la pharmacocinétique des ARV ont été récemment résumées [12]. 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.

Le génotypage des enzymes et transporteurs impliqués dans l'élimination des médicaments antirétroviraux 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...) (voir chapitre « Procréation »).

De plus, la pharmacocinétique des IP étant modifiée avec une diminution des concentrations plasmatiques durant le 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse, il est recommandé de réaliser une mesure des concentrations entre S30 et S32 en cas d'initiation de traitement [13]. Toute concentration trop faible nécessitera un renforcement de l'observance et une surveillance clinico-biologique rapprochée (BII).

### ***Insuffisance rénale et hémodialyse***

Le ténofovir est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. L'existence d'une insuffisance rénale modérée justifie une surveillance rapprochée. Des études récentes montrent que la toxicité (rénale) du ténofovir est augmentée lorsqu'il est associé à un IP potentialisé par le ritonavir (AII) [14].

Les adaptations de doses proposées pour les antirétroviraux éliminés par voie rénale sont regroupées dans le tableau 4. Aucune adaptation n'est nécessaire pour l'abacavir.

Les INNTI, le raltégravir 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). Les études récentes montrent que la posologie du maraviroc associé à des inhibiteurs puissants (IP/r sauf tipranavir) doit être diminuée à 150 mg une fois par jour ; la surveillance sera renforcée chez tout patient ayant une clairance inférieure à 30 mL/min (AII).

### ***Insuffisance hépatique***

En l'absence d'étude, l'abacavir, les INNTI, les IP et les nouveaux antirétroviraux, raltégravir et maraviroc 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 dysfonction 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 [15, 16]. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la posologie de fosemprénavir de 300 mg x 2 par jour associée à 100 mg par jour de ritonavir permet d'obtenir une exposition voisine de celle obtenue à la posologie recommandée chez des patients à fonction hépatique normale (BII) [17]. L'augmentation de la toxicité mitochondriale des INTI associés à la ribavirine fait que l'association de ribavirine avec zidovudine, stavudine ou didanosine est déconseillée voire contre-indiquée. L'association de la ribavirine avec l'abacavir doit être prudente en raison d'une diminution de l'efficacité de la ribavirine (voir chapitre « Co-infections par les virus des hépatites »).

Tableau 4. Adaptations de doses des antirétroviraux en fonction de la clairance de la créatinine (All)

	Clairance de la créatinine (mL/min)				Patients hémodialysés
	> 50	49-30	29-10	< 10	
Abacavir	600 mg/24 h ou 300 mg x 2/j	Non modifié par l'insuffisance rénale : 600 mg/24 h ou 300 mg x 2/j			
Didanosine	> 60 mL/min <sup>[1]</sup>	59-30 mL/min <sup>[1]</sup>			
	≥ 60 kg	400 mg/24 h <sup>[2]</sup>	200 mg/24 h <sup>[2]</sup>	150 mg/24 h	100 mg/24 h
	< 60 kg	250 mg/24 h <sup>[2]</sup>	150 mg/24 h	100 mg/24 h	75 mg/24 h
Emtricitabine	200 mg/24 h	200 mg/48h	200 mg/72h	200 mg/96h	200 mg après la 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 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/48h	300 mg 2/ semaine	300 mg 1/semaine	
<b>Coformulations</b>					
Zidovudine + lamivudine, ou zidovudine + lamivu- dine + abacavir, ou abacavir+ lamivudine	1 cp/24 h	Non recommandé. Administrer zidovudine et lamivudine (et abacavir) en respectant les recommandations ci-dessus			
Ténofovir+ emtricitabine	1 cp/24 h	1 cp tous les 2 j	Non recommandé. Administrer emtricitabine et ténofovir en respectant les recommandations ci-dessus		
Efavirenz + ténofovir + emtricitabine	1 cp/24 h	Non recommandé			
Maraviroc	Clairance de la créatinine < 80 mL/min				
+ IP/r <sup>[3]</sup> + fosAPV/r	150 mg x 1/j 150 mg x 2/j				
+ autres ARV y compris tipranavir/r	300 mg x 2/j				
+ inducteur CYP3A	600 mg x 2/j	Non évalué si clairance < 29 mL/min			

(1) Clairance de la créatinine spécifique à la didanosine. <sup>[2]</sup> Forme gastro-résistante. <sup>[3]</sup> surveillance de la tolérance, en particulier l'absence d'hypotension orthostatique pour des clairances de la créatinine < 29 mL/min.

## Rappels sur les interactions médicamenteuses

### Généralités

Les interactions les plus fréquemment rencontrées concernent les INNTI et les IP, métabolisés par les cytochromes P450 [18-20]. Les IP du fait de leur association avec une dose faible de ritonavir (qui, même à faible dose, est l'un des inhibiteurs les plus puissants du CYP3A) ont des propriétés inhibitrices importantes du fait de leur affinité pour le CYP3A. La névirapine, l'efavirenz et l'étravirine sont des inducteurs enzymatiques. Certains IP 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 (cf. didanosine-ténofovir et atazanavir-raltégravir ci-dessous).

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. La conséquence sur la pharmacocinétique du médicament associé est une augmentation de ses concentrations plasmatiques. L'activité thérapeutique du médicament associé est augmentée, ainsi que le risque de survenue d'effets indésirables. De nouveaux inhibiteurs puissants, qui à l'avenir pourraient remplacer le ritonavir dans certaines associations à dose fixe (telle elvitégravir + GS-9350 ou cobicistat + ténofovir + emtricitabine) sont à l'étude.

– *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. La conséquence sur la pharmacocinétique du médicament associé est une diminution de ses concentrations plasmatiques. L'activité d'un médicament associé à un antirétroviral inducteur enzymatique est donc diminuée. Les antirétroviraux les plus inducteurs enzymatiques sont le tipranavir (inducteur puissant de la P-glycoprotéine), la névirapine, l'efavirenz et, à un moindre degré, le ritonavir, l'amprénavir et probablement le darunavir. La rifampicine est un des inducteurs les plus puissants des CYP et UGT, et donc contre-indiqué avec les IP/r ; la rifabutine, comme d'autres médicaments (comme le phénobarbital, la carbamazépine, la phénytoïne et le bosentan), est un inducteur enzymatique qu'il convient d'associer avec prudence à certains antirétroviraux et sous couvert de suivi thérapeutique pharmacologique.

## Interactions entre antirétroviraux

### Interactions entre INTI

Les associations d'INTI non recommandées sont regroupées dans le tableau 5. Les interactions n'expliquent pas la moindre efficacité des trithérapies d'INTI par rapport aux trithérapies comportant 2 classes d'antirétroviraux (2 INTI + 1 INNTI ou 2 INTI + 1 IP/r). La seule interaction pharmacocinétique décrite à ce jour concerne l'association ténofovir + didanosine qui entraîne une augmentation des concentrations de DDI et une efficacité virologique non optimale [21 22]. Cette association n'est donc pas recommandée. Une étude récente montre que l'association abacavir + ténofovir pourrait en favorisant l'augmentation des nucléotides endogènes avoir une efficacité moindre que l'abacavir seul [23].

Tableau 5. Associations d'INTI non recommandées

Associations		Commentaires
Stavudine	+ zidovudine	Antagonisme (même kinase)
	+ didanosine	Toxicité mitochondriale augmentée
Ténofovir	+ didanosine	Interaction pharmacocinétique (AUC didanosine + 60 %) et puissance virologique non optimale
	+ abacavir	Augmentation des nucléotides endogènes et non-additivité de l'efficacité

### ***Interactions ténofovir-IP***

Il a été montré que le ténofovir diminue en moyenne les concentrations d'atazanavir de 25 %, l'association d'atazanavir non associé au ritonavir avec du ténofovir devra être prudente. Par ailleurs, l'atazanavir/r, le lopinavir/r, le darunavir augmentent les concentrations de ténofovir d'environ 30 %, avec augmentation du risque de néphrotoxicité, ce qui renforce la nécessité d'une surveillance rénale étroite (A) [24].

### ***Interactions INNTI-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 doses respectives d'IP à utiliser en association aux INNTI n'ont pas toutes été validées. En raison des interactions complexes, la mesure des concentrations est recommandée (BII). Le darunavir/r diminue les concentrations d'étravirine de 40 % [20], mais l'efficacité de cette association a été validée dans l'essai DUET [25]. Le tipranavir/r diminue les concentrations d'étravirine de 79 %, cette association n'est pas recommandée [20].

### ***Interactions entre IP***

Les associations de deux IP ne sont plus recommandées, ce d'autant que l'utilisation de nouvelles classes d'antirétroviraux permet d'obtenir une efficacité supérieure à l'association de deux IP/r.

### ***Interactions avec les nouveaux antirétroviraux***

- Raltégravir

L'atazanavir augmente d'environ 50 % 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 et cette association en bithérapie n'est pas à ce jour recommandée chez le patient naïf (AII).

Les ARV inducteurs diminuent, de façon le plus souvent modeste, les concentrations de raltégravir [20]. Ces diminutions sont jugées sans conséquence clinique. Contrairement à ce que l'on pouvait attendre, l'étravirine ne diminue pas les concentrations de raltégravir ou de darunavir/r, comme démontré dans l'essai ANRS 139 (TRIO), qui en outre montre que l'association raltégravir + étravirine + darunavir/r s'avère efficace et bien tolérée [26].

- Darunavir/r et étravirine

Malgré l'interaction pharmacocinétique, l'efficacité de cette association a été validée dans les essais DUET 1 et DUET 2 [20, 25].

- 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 6.

## ***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. [27] et sur le site Internet [www.hiv-druginteractions.org](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 [18, 28] :
  - 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).

**Tableau 6. Résumé des adaptations de doses du maraviroc associé aux antirétroviraux avec AMM\***

Antirétroviraux	Autres médicaments	Effet sur le métabolisme du maraviroc	Posologie du maraviroc
Efavirenz Efavirenz + tipranavir/r Étravirine	Rifampicine	Diminution des concentrations (effet inducteur)	600 mg x 2/j
INTI, névirapine, raltégravir, tipranavir/r, fosamprénavir/r (y compris + efavirenz ou étravirine) Enfuvirtide	Rifabutine + tipranavir/r ou rifabutine + fosamprénavir/r	Puissance inhibitrice, ou inductrice enzymatique nulle (INTI, raltégravir), faible et/ou sans effet sur les concentrations de maraviroc	300 mg x 2/j
IP/r ou IP/r + efavirenz** ou IP/r (sauf fosamprénavir) + étravirine	kétoconazole, itraconazole rifabutine + IP/r**	Inhibiteur puissant	150 mg x 2/j

\*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.

\*\* Sauf fosamprénavir/r et tipranavir/r.

– La prise de sildénafil, vardénafil, tadalafil dans le cadre des troubles de l'érection en association avec un traitement antirétroviral comprenant un IP/r doit être très prudente ; en présence de ritonavir, la posologie de sildénafil à ne pas dépasser est de 25 mg toutes les 48 h.

– Les interactions avec les médicaments utilisés dans la prise en charge des infections opportunistes (rifabutine, antinéoplasiques...) sont discutées dans le chapitre correspondant (voir chapitre « Infections »).

– Le ritonavir augmente les concentrations de fluticasone (corticoïde inhalé) exposant le patient traité au long cours à la survenue d'un hypercorticisme. Il est recommandé de prescrire le budésonide ou la béclométasone avec lesquels les interactions sont moins importantes [29-31].

– 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 [32] ; la coadministration doit être commencée à la dose la plus faible de rosuvastatine (voir chapitre « Complications »).

– Les associations d'IP avec certains antipaludéens, tels que la quinine et l'halofantrine, qui sont des substrats du CYP3A, sont à éviter [33]. 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 [34]. Certains IP/r (en particulier lopinavir, atazanavir, darunavir et tipranavir) et l'efavirenz diminuent de plus de 50 % les concentrations d'atovaquone associée ; ces associations ne sont pas recommandées dans le cadre de la prophylaxie antipaludéenne des voyageurs [35]. 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 (AII). Associée à un IP/r, la posologie de tacrolimus peut être très faible (0,5 mg une fois/semaine). La place du raltégravir, qui ne modifie pas les concentrations des immunosuppresseurs substrats du CYP3A, chez les patients transplantés hépatiques ou rénaux est en cours d'évaluation respectivement avec les essais ANRS 148 (LIVERAL) et ANRS153 (TREVE) [36].

- L'effet inducteur de certains IP/r et des INNTI diminue les concentrations d'éthinylœstradiol avec risque de diminution d'efficacité des pilules contraceptives faiblement dosées et du THS (voir chapitre «Suivi de l'adulte infecté par le VIH») [37]. En cas d'association, il est recommandé de prescrire des pilules à 50 µg d'éthinylœstradiol. L'etonogestrel (Implanon®) est un progestatif contraceptif sous forme d'implant qui est métabolisé par le CYP3A et dont les concentrations sont très probablement diminuées par l'efavirenz, expliquant les grossesses survenues chez certaines patientes. Cette association est donc déconseillée. Pour rappel, toute grossesse survenant chez des patientes traitées par ARV et sous contraception orale ou implant doit être déclarée au centre de pharmacovigilance. L'activité de la mifépristone, métabolisée par le CYP3A, peut également être diminuée chez les patientes recevant les INTI inducteurs enzymatiques.

Les concentrations de méthadone sont également diminuées par les INNTI avec risque de survenue d'un 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 [38].

- L'absorption de l'atazanavir et de certains IP tels que l'indinavir ou le fosemprénavir en présence d'antiacide est diminuée chez certains patients. L'association d'atazanavir et d'inhibiteur de la pompe à protons (IPP) 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 (BII). À l'inverse, les IPP augmentent les concentrations de raltégravir, ce qui pourrait augmenter les effets indésirables, qui doivent donc être surveillés. Les patients doivent être informés de la nécessité de prendre un avis médical avant l'achat, en pharmacie, de médicaments antiacides en automédication.

### *Effet de certains médicaments sur les antirétroviraux*

L'administration de rifampicine est contre-indiquée avec les IP (voir chapitre «Infections»). Les associations avec la rifabutine ou les antiépileptiques justifient un suivi thérapeutique pharmacologique. La rifampicine diminue de façon importante les concentrations de raltégravir (– 40 %) et de maraviroc (– 70 %). Un doublement de la dose 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 1 du chapitre «Tumeurs» p. 344.

## **Indications des dosages plasmatiques d'antirétroviraux**

À l'heure actuelle, les dosages pharmacologiques ne sont recommandés que pour les INNTI et les IP dans des indications bien définies. Le rationnel en a été développé dans des revues générales récentes [39, 40].

Le dosage, en dehors d'essais cliniques, du raltégravir, du ténofovir, de l'étravirine 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 (B III) dans un certain nombre de situations dans l'objectif d'adapter la posologie pour optimiser la réponse virologique et diminuer/prévenir la toxicité et en particulier pour les ARV pour lesquels il existe une marge thérapeutique validée (tableau 7) :

– en cas d'interaction médicamenteuse attendue en prenant en compte l'automédication ;

- chez les malades co-infectés par le VHC ou le VHB, même en l'absence d'élévation des transaminases ;
- chez le patient atteint d'une insuffisance hépatique ou rénale ;
- chez les patients dénutris ou obèses ;
- chez l'enfant en particulier pour les molécules n'ayant pas l'AMM. En pédiatrie (voir chapitre « Pédiatrie ») ;
- chez la femme enceinte (voir chapitre « Procréation ») ;
- en cas de malabsorption digestive.

### ***Échecs***

La réalisation de dosages est recommandée en cas d'échec virologique précoce (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 la nature du traitement par le biais d'une augmentation de la concentration plasmatique (voir chapitre « Traitement antirétroviral »). 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, cytolyse hépatique et IP) (BII). On ne sait pas si des concentrations élevées sont susceptibles d'augmenter la fréquence des complications métaboliques à long terme, et le risque de diminution d'activité antivirale après diminution de la dose doit être évalué.

### **Réalisation des prélèvements**

La mesure de la concentration résiduelle (par extension appelée Cmin) est la plus simple à réaliser et la plus facile à interpréter.

Le prélèvement sanguin sera effectué le matin avant la prise (lors de monoprise et si celle-ci a lieu le soir, le prélèvement sera réalisé 12 h après la prise et la concentration résiduelle extrapolée avec la demi-vie moyenne de l'ARV), en respectant les horaires par rapport à l'intervalle habituel entre deux prises. Un prélèvement au moment du « pic » de concentration (voisin de la Cmax) pourra être effectué en plus de la Cmin, 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 ou chromatographie couplée à un spectromètre de masse LC/MS/MS) et sont codifiés à la nomenclature des actes de biologie pris en charge par les caisses d'assurance-maladie (code NABM 4117 B120).

La mise au point et la validation d'une technique de dosage nécessitent 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. L'intérêt clinique de ces dosages n'est pas aujourd'hui démontré [7].

### **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 [41, 42]. 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. Enfin, l'absence de relation concentration-effet dans la zone des concentrations rencontrées en thérapeutique rend difficile l'optimisation de la posologie pour certains ARV. 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.

À partir d'un travail réalisé par le groupe « STP » de la Société française de pharmacologie et de thérapeutique et dont la méthodologie est décrite dans l'article de Le Guellec et al. [43], le tableau 7 résume les zones de concentrations observées à la posologie recommandée, les concentrations résiduelles associées à une meilleure réponse virologique et/ou à la survenue d'effets indésirables et indique le niveau de preuve des valeurs cibles mentionnées comme efficaces et peu toxiques pour des patients infectés par une souche de virus sauvage.

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 traitant et discutée avec le patient pour qu'il y adhère pleinement sans crainte.

Tableau 7. Concentrations plasmatiques résiduelles (Cmin) à atteindre pour les indications recommandées

Médicament ARV Posologie mg par prise x fréquence/j	Cmin habituellement observée à la posologie recommandée <sup>1</sup> en ng/mL sauf pour tipranavir	Intervalle recommandé pour les Cmin (ng/mL)		Commentaires et niveau de preuve
		Valeur basse <sup>2</sup>	Valeur haute <sup>3</sup>	
Amprénavir 700/100 mg x 2/j	2 120 (1770-2740)	800		<b>AII</b>
Atazanavir + r 300/100 mgx1/j 400 mgx1/j	862 ± 838 273 ± 298	200	800	Hyperbilirubinémie de grade 3 ou 4 plus fréquente pour Cmin > 800 ng/mL – <b>AII</b>
Darunavir 600/100 mg x 2/ 800/100 mg x 1/j	3 539 (1 255-7 368) 2 041 (368-7 242)	2 000		Pour le patient prétraité <b>BII</b>
Indinavir 400/100 mg x 2/j	147 (104-258)	150	600	En l'absence de ritonavir, dosage recommandé, quelles que soient les indications <b>AII</b>
Lopinavir 400/100 mg x 2/j 800/200 mg x 1/j	5 500 ± 4 000 3 220 ± 2 070	4 000		Valeur cible pour le patient prétraité, pas de valeur cible chez le patient naïf <b>BII</b>
Saquinavir 1 000/100 mg x 2/j	1 170 (334-5 176)	100		Effets indésirables plus impor- tants pour des Cmin très élevées <b>AII</b>
Tipranavir 500/200 mg x 2/j	µg/mL Femme 24,7 ± 14,4 Homme 21,0 ± 9,6	20 µg/mL	40 µg/mL	Valeurs cibles pour patients prétraités. Survenue de cyto- lyse hépatique en début de traitement possible pour Cmin > 40 µg/mL <b>BII</b>
Efavirenz 600 mg x 1/j	1 700 ± 1 000	1 000	4 000	Neurotoxicité plus fréquente si > 4 000 ng/mL et exposition augmentée si polymorphisme 516G>T du CYP2B6 <b>AII</b>
Névirapine 200 mg x 2/j	4 500 ± 1 900	3 000 à 4 000	8 000	<b>BII</b>
Étravirine 200 mg x2/j	260 (110-3 960) 191 (< 25-370)			Pas de valeur cible définie Les concentrations rapportées sont celles des essais DUET et ANRS139-TRIO – <b>C</b>
Raltégravir 400 mg x 2/j	63 (29-118)			Pas de valeur cible définie CI95 sur virus sauvage 15 ng/ mL <b>C</b>
Maraviroc + IP/r 150 mg x 2/j + ARV sans effet inducteur ou inhibi- teur notable	119 (0,1-538) 37 (6-487)			Pas de valeur cible définie (> 50 ng/mL) <b>C</b>

(1) Médiane (étendue) ou moyenne ± écart-type. (2) Cmin associée à une meilleure réponse virologique. (3) Cmin associée à la survenue d'effets indésirables.

## Points forts

- Les inhibiteurs de protéase sont potentialisés par une faible dose de ritonavir (IP/r)
- L'association d'un IP avec des médicaments métabolisés par le CYP3A et à marge thérapeutique étroite (ratio efficacité/toxicité) doit être évitée.
- Les trois statines pouvant être associées aux IP/r sont la pravastatine, la fluvastatine et la rosuvastatine.
- L'absence d'interaction majeure du raltégravir avec les autres antirétroviraux est à souligner.
- Les INNTI et les IP/r diminuent les concentrations de méthadone. Les patients sous antirétroviraux et traitement de substitution doivent bénéficier de dosages pharmacologiques notamment devant des sensations de manque.

## Le groupe d'experts recommande :

- de réaliser un génotypage HLA B\*5701 avant la prescription d'abacavir (AI);
- d'utiliser le ténofovir avec prudence en cas d'insuffisance rénale, en particulier s'il est associé à un IP/r (AI);
- de mesurer les concentrations résiduelles plasmatiques des IP et/ou des INNTI dans un certain nombre de situations, quand il s'agit d'adapter la posologie pour optimiser la réponse virologique ou diminuer/prévenir la toxicité :
  - . interactions médicamenteuses (AII), co-infections par le VHC ou le VHB (AII), insuffisance hépatique ou rénale (AII),
  - . échec et toxicité concentration dépendante (AI),
  - . chez l'enfant (AII) et la femme enceinte (BIII);
- d'utiliser avec prudence le maraviroc en association avec des inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques et chez les patients ayant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 80 mL/min) (AI);
- de prescrire des contraceptifs oraux à 50 µg d'éthinylœstradiol et de surveiller l'efficacité des traitements hormonaux lors de l'association avec les INNTI et certains IP/r (AII);
- de prévenir les patients du risque d'interactions avec les médicaments antiacides y compris en automédication et avec certains antipaludéens (AII);
- d'interpréter les dosages plasmatiques dans le cadre d'une réunion pluridisciplinaire associant au moins clinicien, virologue et pharmacologue;
- de développer dans les essais cliniques l'évaluation des paramètres pharmacologiques (en particulier l'étude de la diffusion dans les réservoirs tels que sécrétions génitales ou LCR), en relation avec l'efficacité et la tolérance.

## BIBLIOGRAPHIE

*(Les informations issues des résumés des caractéristiques du produit [RCP] des médicaments ne sont pas référencées.)*

1. ROSENBACH KA, ALLISON R, NADLER JP. Daily dosing of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2002, 34 : 686-692.
2. TABURET AM, PACI-BONAVENTURE S, PEYTAVIN G et al. Once-daily administration of antiretrovirals : pharmacokinetics of emerging therapies. *Clin Pharmacokinet*, 2003, 42 : 1179-1191.
3. 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.
4. FLEXNER C, TIERNEY C, GROSS R et al. ACTG A5073 Study Team. Comparison of once-daily versus twice-daily combination antiretroviral therapy in treatment-naïve patients : results of AIDS clinical trials group (ACTG) A5073, a 48-week randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*, 2010, 50 : 1041-1052.
5. SOLAS C, LAFFEUILLADE 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 : 238-43.
6. GHOSH J, CHAIX ML. Combined antiretroviral therapy is effective on blood plasma HIV-1-RNA : what about semen HIV-1-RNA levels? *AIDS*, 2010, 24 : 309-311.
7. BAZZOLI C, JULLIEN V, LE TIEC C et al. Intracellular pharmacokinetics of antiretroviral drugs in HIV-infected patients, and their correlation with drug action. *Clin Pharmacokinet*, 2010, 49 : 17-45.
8. LETENDRE S, ELLIS R, DEUTSCH R et al., and the CHARTER Group. Correlates of time-to-loss-of-viral-response in CSF and plasma in the CHARTER Cohort. 17th CROI, San Francisco 2010.
9. MALLAL S, PHILLIPS E, CAROSI G et al. HLA B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*, 2008, 358 : 568-579.
10. 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.
11. WENNING LA, PETRY AS, KOST JT et al. Pharmacokinetics of raltegravir in individuals with UGT1A1 polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 85 : 623-627.
12. TELENTI A, ZANGER UM. Pharmacogenetics of anti-HIV drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2008, 48 : 227-256.
13. ROUSTIT M, JLAIEL M, LECLERCQ P. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of antiretrovirals in pregnant women. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 66 : 179-195.
14. 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.
15. 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. Review.
16. WYLES DL, GERBER JG. Antiretroviral drug pharmacokinetics in hepatitis with hepatic dysfunction. *Clin Infect Dis*, 2005, 40 : 174-81.
17. PÉREZ-ELÍAS MJ, MORELLON ML, ORTEGA E et al. Pharmacokinetics of fosemprenavir plus ritonavir in human immunodeficiency virus type 1-infected adult subjects with hepatic impairment. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53 : 5185-5196.
18. DRESSER GK, SPENCE JD, BAILEY DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 inhibition. *Clin Pharmacokinet*, 2000, 38 : 41-57.
19. 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.
20. BROWN KC, PAUL S, KASHUBA AD. Drug interactions with new and investigational antiretrovirals. *Clin Pharmacokinet*, 2009, 48 : 211-241.
21. 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.
22. 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.
23. GOICOECHEA M, JAIN S, BI L, KEMPER C et al. The California Collaborative Treatment Group. Abacavir and tenofovir disoproxil fumarate co-administration results in a nonadditive antiviral effect in HIV-1-infected patients. *AIDS*, 2010, 24 : 707-716.
24. MOCROFT A, KIRK O, REISS P et al. FOR THE EUROSIDA STUDY GROUP. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS*, 2010 Jun 2. [Epub ahead of print.]

25. BACK D, SEKAR V, HOETELMANS RM. Darunavir : pharmacokinetics and drug interactions. *Antiviral Therapy*, 2008, 13 : 1-13.
26. YAZDANPANAHI Y, FAGARD C, DESCAMPS D et al. ANRS 139 TRIO TRIAL GROUP. High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV : results of the ANRS 139 TRIO trial. *Clin Infect Dis*, 2009, 49 : 1441-1449.
27. DARIOSECQ JM, TABURET AM, GIRARD PM. Infection VIH. Mémento thérapeutique 2009, Paris, Doin, 2009.
28. 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.
29. SAMARAS K, PETT S, GOWERS A et al. Iatrogenic Cushing's syndrome with osteoporosis and secondary adrenal failure in human immunodeficiency virus-infected patients receiving inhaled corticosteroids and ritonavir-boosted protease inhibitors : six cases. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90 : 4394-4398.
30. VALIN N, DE CASTRO N, GARRAIT V et al. Iatrogenic Cushing's syndrome in HIV-infected patients receiving ritonavir and inhaled fluticasone : description of 4 new cases and review of the literature. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill)*, 2009, 8 : 113-121.
31. FOISY MM, YAKIWCHEK EM, CHIU I et al. Adrenal suppression and Cushing's syndrome secondary to an interaction between ritonavir and fluticasone : a review of the literature. *HIV Med*, 2008 Jul, 9 : 389-396.
32. KISER JJ, GERBER JG, PREDHOMME JA et al. Interaction between lopinavir/ritonavir and rosuvastatin in healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008, 47 : 570-578.
33. KHOO S, BACK D, WINSTANLEY P. The potential for interactions between antimalarial and antiretroviral drugs. *AIDS*, 2005, 19 : 995-1005.
34. 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.
35. VAN LUIN M, VAN DER ENDE ME, RICHTER C et al. Lower atovaquone/proguanil concentrations in patients taking efavirenz, lopinavir/ritonavir or atazanavir/ritonavir. *AIDS*, 2010, 24 : 1223-1226.
36. TRICOT L, TEICHER E, PEYTAVIN G et al. Safety and efficacy of raltegravir in HIV-infected transplant patients cotreated with immunosuppressive drugs. *Am J Transplant*, 2009, 9 : 1946-1952.
37. EL-IBIARY SY, COCOHOBA JM. Effects of HIV antiretrovirals on the pharmacokinetics of hormonal contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2008, 13 : 123-132.
38. LIEDTKE MD, RATHBUN RC. Warfarin-antiretroviral interactions. *Ann Pharmacother*, 2009, 43 : 322-328.
39. 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.
40. LE GUELLEC C, BENTUÉ-FERRER D, groupe STP de la SFPT. [Therapeutic drug monitoring.] *Thérapie*, 2010, 65 : 13-15.
41. GOJJARD 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.
42. 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.
43. LE GUELLEC C et al. Méthodologie pour l'évaluation du niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique. *La Lettre du pharmacologue*, 2009, 23 : 21-25.

# 12

## Infections par les sous-types non-B de VIH-1, VIH-1 groupe O et VIH-2

Les virus de l'immunodéficience humaine sont des virus extrêmement divers et sont classés en 2 types : VIH-1 et VIH-2. Il y a quatre groupes de VIH-1 : le groupe M (Major), le groupe O (Outlier), le groupe N (non-M, non-O), et le groupe P, dernier identifié en 2009 [1].

Les VIH-1 du groupe M sont responsables de la pandémie du Sida : à ce jour, 9 sous-types ont été caractérisés (A, B, C, D, F, G, H, J, K) et plus de 43 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 aux États-Unis et en Europe. 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 % 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 concerne en particulier les infections à VIH-2 et les infections à VIH-1 groupe O, du fait de la nécessité de recourir à des techniques moléculaires spécifiques pour la mesure de la charge virale et de leur résistance naturelle à certains antirétroviraux. Les infections par les groupes P et N de VIH-1 sont extrêmement rares, et leur prise en charge se rapproche de celles des VIH-1 du groupe M.

Plusieurs systèmes de surveillance ont permis d'estimer la prévalence en France des différents virus 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 séropositivité VIH 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 [2].

- On dispose par ailleurs de données issues d'études de cohorte nationales (cohortes ANRS Primo, VIH-2, FHDH).

Il est nécessaire de différencier les infections par VIH-1 et 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.

En cas de profils de western blot VIH-1 atypiques, ou de dissociation immunovirologique, ou de charge virale plasmatique VIH-1 et VIH-2 indétectables 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 patient ou le lieu de contamination peuvent orienter vers ce diagnostic, qui reste du ressort de laboratoires de virologie spécialisés.

## Infections par 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 n'étant majoritaire que sur le continent américain, l'Europe de l'Ouest, et l'Australie. Ainsi, ce sont les VIH-1 de sous-type C qui sont responsables de plus de 50 % 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, véritables mosaïques des différents sous-types. La prévalence des sous-types non-B augmente, y compris en Europe, et la circulation des CRF est devenue majoritaire dans certaines régions du monde.

En France, parmi les découvertes de séropositivité notifiées en 2008, 43 % étaient des sous-types non-B : leur proportion était plus élevée chez les personnes de nationalité d'un pays d'Afrique subsaharienne (80 %) que chez celles de nationalité française (20 %) [3].

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 ANRS PRIMO, lors de la primo-infection ou d'une séroconversion très récente (< 6 mois), on constate que la fréquence des virus HIV-1 M de sous-types non-B est passée de 16 % avant 2000 à 25,6 % entre 2000 et 2004, et 27 % de 2005 à 2009 [4]. 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 (54 % des infections non-B de la cohorte ANRS PRIMO), 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, Chaix 2010) et des formes recombinantes uniques ; 8 % de virus complexes recombinants avec un sous-type différent entre le gène de la reverse transcriptase et le gène de l'enveloppe ont été identifiés [5].

De plus, l'analyse des virus caractérisés dans la cohorte PRIMO de 1996 à 2009 montre que la distribution des sous-types varie selon le sexe, le groupe d'exposition et l'origine des patients :

- 16 % des hommes nés en France et 83 % des hommes originaires d'Afrique subsaharienne sont infectés par un virus non-B et on note une augmentation de la fréquence de virus non-B chez les hommes homo- ou bisexuels (7 % avant 2000 et 20 % après 2004) ;
- 42 % des femmes nées en France et 97 % des femmes originaires d'Afrique subsaharienne sont infectées par un virus non-B [4].

Dans l'étude Odyssee incluant des patients naïfs de traitement et chroniquement infectés, 50 % l'étaient par des virus non-B en 2006 [6].

Le VIH-1 de sous-type D, pour lequel un pouvoir pathogène important est suspecté (voir *infra*), représente moins de 5 % des souches non-B circulant en France et moins de 1 % chez les patients nouvellement diagnostiqués [7].

### Diagnostic et suivi virologiques

Le dépistage sérologique des infections par VIH-1 groupe M non-B hors primo-infection 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. De rares cas de dépistages faussement négatifs sont cependant régulièrement rapportés lors d'infections par ces variants du groupe O malgré l'amélioration des trousseaux [8].

Le sérotypage permet de différencier les VIH-1 de sous-types B des virus non-B, mais ne permet pas d'identifier spécifiquement chaque sous-type non-B. Cette technique est essentiellement réservée à la surveillance épidémiologique. L'identification du sous-type

viral 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 phylogénétiques ([www.ncbi.nlm.nih.gov/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/)). La circulation des virus recombinants complexes nécessite des bases de données avec un grand nombre de séquences de référence portant sur les différents gènes du VIH.

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'utiliser la même technique pour le suivi de la charge virale chez un patient.

### **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 [9, 10]. Les différences de caractéristiques sociodémographiques, cliniques, immunologiques et virologiques 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-1CRF02-AG et chez les patients infectés par d'autres sous-types non-B [11]. En revanche, une évolution plus rapide de la maladie (progression clinique, décès, diminution du nombre de lymphocytes CD4) chez les patients infectés par un sous-type D ou des virus recombinants incluant le sous-type D a été rapportée dans des études menées en Afrique de l'Est, mais aussi plus récemment au Royaume-Uni [7, 12, 13].

### **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 ou de l'infection chronique [13, 14, 15]. La plupart de ces études sont concordantes et ne montrent pas de différence de cette réponse entre des patients infectés par des VIH-1 de sous-type B ou non-B, notamment en termes de réponse virologique après 24 et/ou 48 semaines de traitement, ou de délai d'obtention de charge virale indétectable après l'initiation d'un traitement antirétroviral.

La limite majeure de la plupart de ces études déjà anciennes est qu'elles comparaient le sous-type B aux autres sous-types non-B regroupés ; or les virus de sous-types non-B sont hétérogènes, ne serait-ce que par le polymorphisme des gènes des enzymes viraux, notamment celui de la protéase. Néanmoins deux études menées récemment au Royaume-Uni montrent d'une part une réponse virologique plus rapide en cas d'infection par un sous-type C ou A [13, 15], d'autre part un échappement virologique plus rapide en cas d'infection par un sous-type C ou D. En termes de réponse CD4, aucune étude n'a montré à ce jour de différence entre les sous-types non-B, mais les effectifs des groupes de patients infectés par un virus recombinant CRF-02 AG, le plus fréquemment rencontré en France, sont trop limités dans les études publiées pour permettre une conclusion définitive. Il est donc nécessaire d'évaluer l'efficacité des nouveaux traitements antirétroviraux sur les sous-types non-B.

En outre, l'élaboration des algorithmes d'interprétation du génotype de résistance doit tenir compte de la diversité génétique du VIH, et les données restent, à ce niveau, insuffisantes. 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 que pour les virus de

sous-type B. Les aspects concernant le risque de développement d'une résistance aux antirétroviraux sont abordés dans le chapitre «Résistance aux antirétroviraux».

Bien que les tests de détermination du tropisme soient indispensables à la prescription des inhibiteurs de CCR5, il existe peu de données concernant la validation des résultats obtenus pour tous les virus non-B ; ils sont validés uniquement pour les virus HIV-1 CRF02 et C. Il semble que les algorithmes de prédiction présentent des performances variables selon les sous-types. Des études complémentaires sont donc nécessaires [16, 17].

### **Transmission mère-enfant**

L'influence du sous-type viral sur le risque de transmission n'est pas clairement établie [18-22] et des travaux sont nécessaires, en particulier dans les pays où de nombreux sous-types ou formes recombinantes cocirculent.

## **Infections par VIH-1 du groupe O**

### **Épidémiologie**

On estime entre 10 et 30 000 le nombre de patients infectés par 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, 120 patients infectés par ce variant ont été identifiés en France. Parmi les 27 706 infections à VIH découvertes et notifiées de 2003 à 2008, 23 infections à VIH-1 du groupe O ont été identifiées (soit une prévalence de 0,1 %) ; elles restaient très liées à la zone d'endémie (Cameroun) [2]. Quelques descriptions anecdotiques de co-infections, surinfection et de forme recombinante [23] ont été rapportées en France.

### **Diagnostic et suivi virologiques**

L'amélioration des trousse de dépistage a rendu très faible le risque d'échec de détection d'une infection par un VIH-1 du groupe O. Il demeure qu'un certain nombre d'échecs de dépistage à l'aide de certains réactifs chez des patients infectés par des VIH-1 du groupe O ont été rapportés à l'AFSSAPS ces dernières années [8, 24]. Les défaillances sont essentiellement rencontrées avec les tests de diagnostic rapides [25]. Il faut donc être vigilant face à une situation clinique évocatrice d'infection à VIH et un résultat de sérologie VIH négatif [25, 26, 27]. Le diagnostic différentiel des infections par VIH-1 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 groupe O est recommandé pour des patients originaires de zones d'endémies (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'était, encore récemment, pas possible avec la plupart des tests commerciaux et nécessitait de faire appel à des laboratoires spécialisés utilisant des techniques spécifiques [28]. Le test Abbott real-time PCR permet de quantifier l'ARN-VIH-1 du groupe O avec une fiabilité satisfaisante ; il demeure néanmoins préférable de contrôler la pertinence des résultats en se référant à une technique spécifique du VIH-1 groupe O [29]. À noter que cette amélioration des tests commerciaux de mesure de charge virale VIH-1 avec possibilité de quantifier l'ARN des virus de groupe O rend parfois encore plus difficile le diagnostic d'infection par les variants de ce groupe. En effet, c'est régulièrement sur une dissociation immunovirologique qu'une infection groupe O était auparavant suspectée, ce qui devient désormais moins fréquent avec des tests performants pour le groupe O. Cela doit encourager la participation à la surveillance virologique liée à la notification obligatoire, car le sérotypage y est effectué systématiquement avec retour d'information en cas d'identification de variant rare.

## Traitement

En pratique, et malgré le peu de données disponible, il semble que les indications thérapeutiques soient les mêmes que pour l'infection par le sous-type B du VIH-1. Aucun algorithme d'interprétation des mutations de résistance n'est validé pour les VIH-1 du groupe O en cas d'échec thérapeutique [30].

- Les VIH-1 du groupe O sont souvent naturellement résistants aux INNTI, en raison de la grande fréquence de la mutation 181C. Cette mutation semble liée à la position phylogénétique : un sous-groupe des VIH groupe O – groupe dit du sous-type A – présente cette mutation alors que les VIH non clade A ne présentent pas de mutation en 181. Compte tenu de cette limitation, 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 qu'on en connaisse l'impact sur la réponse aux IP/r. Les rares cas rapportés plaident en faveur d'une efficacité clinique des associations incluant les IP.

- 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. Mais des données de sensibilité *in vitro* et un petit nombre de cas rapportés traités par enfuvirtide associé à des IP paraissent en faveur d'une efficacité, sans permettre une conclusion définitive [31].

- L'étude du polymorphisme du gène de l'intégrase de VIH-1 groupe O a montré que quelques VIH-1 du groupe O présentaient des mutations naturelles associées avec une résistance *in vivo* ou *in vitro*. L'impact de ce polymorphisme naturel doit être évalué par des tests phénotypiques et des études cliniques [32].

- Il n'existe pas de données sur la sensibilité des VIH-1 du groupe O aux antagonistes des corécepteurs CCR5.

Malgré l'incertitude persistante concernant la valeur prédictive des algorithmes d'interprétation des résistances spécifiques du groupe M appliqués au groupe O, une recherche des mutations est recommandée en cas de non-réponse au traitement. Cela ne peut être réalisé que par des techniques spécifiques, mises en œuvre en laboratoire spécialisé [33].

## 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 groupe O, en excluant l'utilisation des INNTI en raison de la résistance naturelle possible.

## Infections par 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, mais aussi d'Angola et du Mozambique. Le Portugal et, à un moindre degré, la France, comptent 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 deux sous-types majoritaires.

Parmi les nouveaux diagnostics d'infection par le VIH qui ont été notifiés en France de 2003 à 2008, la proportion d'infection à VIH-2 était de 2 %, dont 0,1 % 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 [2].

D'après la base de données de la FHDH, l'infection par VIH-2 concerne un petit nombre de patients en France (en 2007, 1 % de l'ensemble des patients inclus dans la base, dont 0,6 % concernaient une infection par VIH-2 seul, soit 690 patients).

La cohorte multicentrique française ANRS C05 VIH-2 regroupe depuis 1994 la majorité des patients adultes suivis en France (754 patients inclus fin 2009). Il est recommandé aux cliniciens de privilégier l'inclusion des patients dans cette cohorte (contact tél. : 01 40 25 78 83 [Paris, Île-de-France] ou 05 57 57 45 75).

### **Diagnostic et suivi virologiques**

Il est recommandé de s'assurer que la différenciation entre une infection par VIH-1 et une infection par VIH-2 soit correctement effectuée au moment du diagnostic de séropositivité VIH. 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 [34].

L'ARN plasmatique VIH-2 n'est détectable au seuil de 100 copies que chez 38 % des patients de la cohorte VIH-2 à l'inclusion et sa valeur médiane est de l'ordre de 2,8 log<sub>10</sub> copies/mL soit 1000 copies/mL; l'interprétation de la valeur de la charge virale VIH-2 est donc bien différente de celle du VIH-1. Par contre, il existe une corrélation positive entre la fréquence de détectabilité et le stade CDC (8 % au stade A versus 55 % au stade C), et négative avec le taux de CD4 (23 % lorsqu'il est supérieur à 500/mm<sup>3</sup>, 45 % lorsqu'il est compris entre 350 et 500, et 56 % lorsqu'il est inférieur à 350) [35].

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, une mesure à un et trois mois après l'initiation ou le changement d'un traitement antirétroviral, puis tous les 3 mois est préconisée. La charge virale doit également être contrôlée sur un deuxième prélèvement à 1 mois d'intervalle lorsqu'elle devient détectable, et mesurée en début et en cours de grossesse.

### **Histoire naturelle**

En l'absence de traitement antirétroviral, le potentiel évolutif de l'infection par VIH-2 est plus lent que celui de VIH-1, probablement en raison d'une réplication 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.

Une étude récente comparant des patients infectés par VIH-1 de la cohorte ANRS Aquitaine et les patients de la cohorte ANRS VIH-2, appariés sur le sexe, l'âge et le groupe de transmission, montre que la diminution du nombre de CD4 chez les patients non traités est beaucoup plus faible dans le VIH-2 que dans le VIH-1, respectivement de 9 et 49 cellules mm<sup>3</sup> par an [36]. L'infection par VIH-2 est donc considérée comme une infection longtemps contrôlée et de meilleur pronostic. Cependant, toutes les manifestations cliniques observées au cours de l'infection par VIH-1 ont été rapportées au cours de l'infection par VIH-2 : primo-infection, infections opportunistes et néoplasies. Les marqueurs prédictifs de progression sont les signes cliniques B et C des CDC, un nombre de lymphocytes CD4 < 200/mm<sup>3</sup>, une charge virale plasmatique détectée, et l'âge à l'inclusion dans la cohorte française (> 40 ans) [35]. Chez les patients inclus dans la cohorte française VIH-2, la probabilité de développer un Sida est de 8 % à 10 ans.

### **Traitement antiviral**

#### ***Sensibilité et résistance du VIH-2 aux antirétroviraux***

Les choix thérapeutiques sont plus limités pour l'infection VIH-2 que pour l'infection par le VIH-1. Les INNTI (y compris l'étravirine et la rilpivirine) 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 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 [37].

### *Résistance aux IP*

Il existe des différences importantes, entre VIH-1 et 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. Treize positions concernent des codons qui sont associés à la résistance pour VIH-1.

La caractérisation des profils de mutations associées à la résistance acquise aux IP a montré que les mutations sélectionnées par VIH-2 apparaissaient aux mêmes positions que celles sélectionnées par VIH-1, mais avec une fréquence importante des mutations aux codons 82 et 90 [38]. 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 de 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 montrent une moindre sensibilité du VIH-2 *in vitro* à l'amprénavir, au tipranavir et à l'atazanavir. La sensibilité naturelle au saquinavir, au lopinavir et au darunavir est similaire à celle du VIH-1 et ces inhibiteurs de protéase sont à privilégier dans les choix thérapeutiques [39, 40].

### *Résistance aux INTI*

*In vitro*, la sensibilité naturelle du VIH-2 aux INTI est identique à celle de VIH-1. Mais la mutation au codon 151 (Q151M), associée en cas d'infection par VIH-1 à une résistance croisée à tous les INTI, a été observée avec une fréquence particulièrement élevée, de l'ordre de 26 %, en cas d'échec thérapeutique lors de l'infection par VIH-2 [41]. La mutation K65R est également sélectionnée préférentiellement lors d'un échec à tous les INTI, sauf la 3TC. 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 % chez les patients infectés par VIH-2 [41], 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'elvitégravir, avec des concentrations inhibitrices 50 % et 90 % comparables à celles observées pour 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 7 patients en échappement virologique sous raltégravir montre une résistance croisée entre ces molécules, comme décrit pour VIH-1 [42, 43, 44].

### *Activité des inhibiteurs de CCR5*

*In vitro*, une utilisation plus large, comparativement à VIH-1, de différentes variétés de corécepteurs cellulaires a été décrite, ce qui pourrait limiter l'utilisation de ces molécules. Les tests de tropisme sont actuellement à l'étude.

### *Réponse au traitement*

Les données recueillies chez les patients traités par trithérapie (3 INTI ou 2 INTI et 1 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 VIH-1. Ainsi, le gain de CD4 observé lors d'une étude publiée en 2006 avec des trithérapies incluant les antiprotéases utilisées à l'époque était en médiane de 50/mm<sup>3</sup> à M6 et M12, concordant avec les autres études publiées. 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 LPV/r a permis d'observer une réponse favorable, définie par une augmentation d'au moins 50 CD4 et une charge virale indétectable à M6 dans 59 % des cas, et une élévation du nombre de

CD4 plus importante (+ 71/mm<sup>3</sup> à S24), prolongée (+ 142 CD4/mm<sup>3</sup> à S48 et + 132 CD4/mm<sup>3</sup> à S96) [45]. Enfin, une étude rétrospective conduite par le réseau européen mis en place en 2005 a comparé l'efficacité immunovirologique d'une trithérapie nucléosidique et d'une association incluant une antiprotéase et a montré une meilleure réponse immunovirologique pour la deuxième combinaison, et ce quel que soit le compte CD4 initial, supérieur ou inférieur à 200/mm<sup>3</sup> [46].

Chez les patients en échec de traitement, plusieurs publications, ne concernant cependant que des cas isolés, ont rapporté une réponse immunovirologique spectaculaire avec une association de raltégravir + 1 IP/r + 2 INTI sélectionnés sur les données de tests génotypiques [47, 48].

Les effets indésirables des antirétroviraux semblent identiques à ceux décrits dans l'infection par 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 aisée (pas de substitution possible avec un INNTI).

### ***Indication et choix du traitement***

L'indication de mise au traitement doit tenir compte de la moindre réponse immunologique attendue et d'une signification différente des seuils de charge virale.

L'initiation du traitement :

- est recommandée en cas de signes cliniques du stade B, en cas de diagnostic de pathologie indicative de Sida, et chez les patients asymptomatiques en cas de CD4 inférieurs à 500/mm<sup>3</sup> ;
- est envisagée en cas de charge virale plasmatique détectable : une valeur d'ARN-VIH-2 supérieure à 1000 copies/mL est à considérer comme très élevée, prédictive d'un risque évolutif clinique et doit entraîner une surveillance clinique et immunovirologique rapprochée ; en cas de pente de décroissance rapide des CD4, même si leur nombre est > 500/mm<sup>3</sup> ; pour un âge supérieur à 40 ans ; en cas de co-infections par les virus des hépatites B et C.

Le traitement doit associer 2 INTI et un IP/r (lopinavir/ritonavir ou darunavir/ritonavir en raison d'une moindre sensibilité à l'amprénavir, à l'atazanavir et au tipranavir). Seuls des essais cliniques permettront d'évaluer la meilleure stratégie thérapeutique pour la prise en charge de cette infection, et la participation aux études de cohorte et aux réseaux qui les mettront en place est fortement encouragée.

### ***Transmission mère-enfant***

Les taux de transmission mère-enfant sont spontanément très faibles (de l'ordre de 1 à 3 %), mais le risque de transmission n'est pas nul, et une prévention systématique est recommandée. Dans la cohorte périnatale française le taux de transmission mère-enfant est de 0,6 % (95 % CI : 0,07 %-2,2 %), avec un cas lié à une transmission lors d'une primo-infection non traitée, et un autre à une contamination postnatale chez une femme très immunodéprimée en défaut de traitement [49]. 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 à une trithérapie incluant un IP/r (indication maternelle du fait du statut clinique, du nombre de CD4, de la détectabilité de la charge virale détectable ou d'une primo-infection), ce dernier doit être choisi en fonction de la sensibilité naturelle du VIH-2 aux molécules de cette classe en privilégiant le lopinavir ou le darunavir boostés par le ritonavir (l'amprénavir, l'atazanavir et le tipranavir ne sont pas recommandés). En cas de charge virale plasmatique maternelle indétectable chez une femme sans indication thérapeutique pour elle-même, la conduite à tenir en termes de PTME est la même qu'en cas de charge virale VIH-1 maternelle indétectable (voir chapitre « Procréation »).

## Doubles séropositivités VIH1/VIH-2

### Épidémiologie

Les doubles séropositivités VIH-1/VIH-2 sont observées principalement en Afrique de l'Ouest et correspondent soit à d'authentiques doubles infections, soit à des réactions sérologiques croisées. La séroprévalence de ces doubles séropositivités parmi les nouveaux diagnostics d'infection VIH notifiés en France de 2003 à 2008 était de 0,1 % [2], et elles représentent 0,4 % des cas inclus dans la base de données de la FHDH.

### Diagnostic et suivi virologiques

La différenciation entre infection par VIH-1 et par VIH-2 est effectuée par la sérologie, avec la mise en évidence d'anticorps spécifiques anti-VIH-1 ou anti-VIH-2 par western blot ou par des tests utilisant des peptides synthétiques. Les authentiques doubles infections ne seront affirmées qu'après la mise en évidence des deux génomes viraux par biologie moléculaire dans des laboratoires spécialisés.

### Histoire naturelle, traitement

La progression de l'infection par VIH-1 est plus rapide que celle de VIH-2.

Cependant, la prise en charge des authentiques doubles infections doit prendre aussi en compte les particularités de l'infection par VIH-2 et impose :

- un suivi virologique avec surveillance des charges virales VIH-1 et VIH-2,
- le respect des indications respectives d'initiation du traitement antirétroviral,
- le choix de molécules actives sur les deux virus.

L'objectif est d'obtenir et de vérifier l'indétectabilité de l'ARN plasmatique des deux virus.

En l'absence de ces précautions, l'évolution de l'infection par VIH-2 risque de ne pas être contrôlée et d'être méconnue, et le risque de traitements non optimaux pour VIH-2 expose au risque de sélection de mutations de résistance particulièrement préoccupant en raison du nombre limité d'options thérapeutiques [50, 51].

### Points forts

#### *Les infections par VIH-1 groupe M non-B*

- sont en augmentation et représentaient 43 % des nouveaux diagnostics d'infection par le VIH notifiés en 2008, 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. Les données concernant les inhibiteurs de CCR5 sont limitées ;
- semblent répondre au traitement comme les infections par le sous-type B.

#### *Les infections par VIH-1 groupe O*

- sont rares (0,1 % des découvertes de séropositivité notifiées de 2003 à 2008), retrouvées essentiellement chez les patients – ou leurs partenaires – originaires du Cameroun ;
- peuvent être diagnostiquées par sérotypage effectué à l'occasion de la déclaration obligatoire par le CNR. Une absence d'amplification lors d'un génotype de résistance avant la mise sous traitement doit faire suspecter un variant de groupe O ;
- ne peuvent être suivies sur le plan virologique que par certains tests commerciaux de charge virale VIH-1 dont les résultats doivent être confirmés par des tests adaptés ;

- ne peuvent être traitées par INNTI en raison de la fréquence de résistance naturelle. Les données actuellement disponibles concernant les anti-CCR5 et les inhibiteurs de l'intégrase ne permettent pas de présumer de leur efficacité;
- relèvent des mêmes indications thérapeutiques que les infections par le sous-type B du VIH-1.

#### *Les infections par VIH-2*

- représentent 2 % des découvertes de séropositivité notifiées de 2003 à 2008, 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;
- sont moins fréquemment transmises par voie sexuelle ou materno-fœtale 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;
- doivent être traitées en première ligne par une combinaison de 2 INTI et un IP/r, lopinavir ou darunavir. La sensibilité à l'amprénavir, au tipranavir et à l'atazanavir semble diminuée. Les trithérapies nucléosidiques ne sont pas recommandées;
- ne peuvent être traitées par INNTI ni par enfuvirtide en raison d'une résistance naturelle;
- sont sensibles aux inhibiteurs d'intégrase;
- ont une réponse CD4 à un traitement efficace moins importante que celle observée dans les infections par VIH-1, incitant à l'initiation du traitement à un taux de 500 CD4/mm<sup>3</sup>;
- doivent être prises en charge, en cas d'échec thérapeutique, selon les mêmes stratégies que celles recommandées pour VIH-1.

#### *Les doubles infections VIH-1/VIH-2*

- représentent moins de 0,40 % des infections VIH;
- sont diagnostiquées par la mise en évidence des deux génomes viraux par biologie moléculaire dans des laboratoires spécialisés et nécessitent un suivi par mesure de la charge virale VIH-1 et de la charge virale VIH-2;
- doivent être traitées en fonction des indications respectives des deux infections et avec des médicaments actifs sur les deux virus.

### **Le groupe d'experts recommande :**

#### *En ce qui concerne les infections par le VIH-1 du groupe M sous-types non-B*

- d'identifier les sous-types des virus du groupe M lors du diagnostic de l'infection à VIH-1 (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 (AI) ;
- d'évaluer la réponse thérapeutique chez les patients infectés par des sous-types non-B dans le cadre d'essais cliniques (BIII).

#### *En ce qui concerne les infections par le VIH-1 groupe O*

- de rechercher par sérotypage une infection par un virus VIH-1 du groupe O lorsque existe une discordance immunovirologique (taux de CD4 bas et charge virale faible ou indétectable en l'absence de traitement), d'autant que le patient ou son partenaire sont originaires du Cameroun (AIIa) ;

- d’encourager la participation à la surveillance virologique liée à la notification obligatoire de séropositivité VIH (A), seule circonstance au cours de laquelle la recherche spécifique d’infection à VIH-1 groupe O est effectuée systématiquement par sérotypage ;

- de ne pas prescrire d’INNTI ni d’enfuvirtide (A1a).

*En ce qui concerne les infections par le VIH-2*

- de contrôler la charge virale plasmatique et les CD4 tous les 6 mois si la charge virale est indétectable et tous les 3 mois si elle est détectable chez les patients asymptomatiques non traités (AIII) ;

- de commencer le traitement antirétroviral en cas de CD4 inférieurs à 500/mm<sup>3</sup> (AIII) ;

- si le nombre de lymphocytes CD4 est supérieur à 500/mm<sup>3</sup>, d’envisager le traitement antirétroviral si la charge virale plasmatique VIH-2 est détectable ou si la pente de décroissance des CD4 devient plus rapide (BIII) ainsi que chez les patients de plus de 40 ans et en cas de co-infections par les virus des hépatites ;

- de choisir dans la combinaison thérapeutique un des IP/r les plus efficaces (lopinavir/r, darunavir/r) (BIIIb) ;

- de ne pas prescrire d’INNTI ni d’enfuvirtide (A1a) ;

- de prescrire systématiquement un traitement préventif de la transmission mère-enfant (A) (cf. chapitre « Procréation ») ;

- de continuer d’inclure les patients dans la cohorte nationale pour améliorer les connaissances (AIII).

## BIBLIOGRAPHIE

1. PLANTIER JC, LEOZ M, DICKERSON J et al. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nature Med*, 2009, 15 : 871-872.
2. 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 (3) : 377-383.
3. CAZEIN F, PILLONEL J, IMOUNGA L et al. Surveillance du dépistage et du diagnostic de l’infection VIH et du Sida, France, 2008, BEHWeb, 2009, (2).
4. GALIMAND J, FRANGE P, ROUZIUX C et al. Augmentation de la fréquence de VIH-1 de sous-type non-B et de formes recombinantes complexes chez les patients diagnostiqués en France au moment de leur primo-infection (1996-2009). Cohorte PRIMO ANRS CO6, congrès VIH francophone, Casablanca, 2010. Abstract 165/32A.
5. GALIMAND J, FRANGE P, ROUZIUX C et al. Evidence of HIV-1 complex and second generation recombinant strains among patients infected in 1997-2007 in France : ANRS CO06 PRIMO Cohort, *AIDS. Res. Hum. Retrovir*, 2010, 26 (6) : 645-51.
6. DESCAMPS D, MONTES B, CHAIX ML et al. Prevalence of resistance mutations in antiretroviral naive chronically HIV infected patients in a 2006-2007 French nationwide study. *Sitges*, 8-13 juin 2008.
7. BRAND D, CAZEIN F, LOT F 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.
8. PLANTIER JC, DJEMAI M, LEMEE V et al. Census and analysis of persistent false-negative results in serological diagnosis of human immunodeficiency virus type 1 group O infections. *J Clin Microbiol*, 2009, 47, 2906-2911.
9. 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.
10. 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 Mar 1, 197 (5) : 707-713.

11. 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) O2\_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.
12. BAETEN JM, BAETEN JM, CHOCHAN B et al. HIV-1 subtype D infection is associated with faster disease progression than subtype A in spite of similar plasma HIV-1 loads. *J Infect Dis*, 2007, 195 (8) : 1177-80.
13. EASTERBROOK PJ, SMITH M, MULLEN J et al. Impact of HIV-1 viral subtype on disease progression and response to antiretroviral therapy. *J Int AIDS Soc*, 2010 February 3, 13 (1) : 4.
14. BOCKET L, CHÉRET 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.
15. GERETTI AM, HARRISON L, GREEN H et al. Effect of HIV-1 subtype on virologic and immunologic response to starting highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2009, 48 : 1296-1305.
16. RAYMOND S, DELOBEL P, MAVIGNER M et al. Genotypic prediction of human immunodeficiency virus type 1 CRF02\_AG tropism. *J Clin Microbiol*, 2009, 47 : 2292-2294.
17. RAYMOND S, DELOBEL P, MAVIGNER M et al. Prediction of HIV type 1 subtype C tropism by genotypic algorithms built from subtype B viruses. *JAIDS*, 2010, 53 : 167-175.
18. 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.
19. ESHLEMAN SH, GUAY LA, MWATHA A et al. Comparison of mother-to-child transmission rates in Ugandan women with subtype A versus D HIV-1 who received single-dose nevirapine prophylaxis : HIV Network for Prevention Trials 012. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, 15, 39 (5) : 593-597.
20. RENJIFO B, GILBERT P, B C 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.
21. 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.
22. CHURCH JD, HUANG W, MWATHA A et al. HIV-1 tropism and survival in vertically infected Ugandan infants. *J Infect Dis*, 2008 May 15, 197 (10) : 1382-1388.
23. VESSIÈRE A, LEOZ M, BRODARD V. First evidence of a HIV-1 M/O recombinant form circulating outside Cameroon. *AIDS*, 2010, 24 (7) : 1079-1088.
24. GAUTHERET-DEJEAN A, MESMIN-POHO S, BIRGUEL J et al. Unequal detection of HIV type 1 group O infection by simple rapid tests. *Clin Infect Dis*, 2008, 46, 1936-1937.
25. 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.
26. HENQUELL C, JACOMET C, ANTONIOTTI O et al. Difficulties in diagnosing groupe O human immunodeficiency virus type 1 acute primary infection. *J Clin Microbiol*, 2008, 46 (7) : 2453-2456.
27. AGHOKENG AF, MPOUDI-NGOLE E, DIMODI H et al. Inaccurate diagnosis of HIV-1 group M and O is a key challenge for ongoing universal access to antiretroviral treatment and HIV prevention in Cameroon. *PLoS ONE*, 2009 Nov 6, 4 (11) : e7702.
28. 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.
29. GUEUDIN M, PLANTIER JC, LEMEE V et al. Evaluation of the Roche Cobas TaqMan and Abbott RealTime extraction-quantification systems for HIV-1 subtypes. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007, 44 : 500-505.
30. 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.
31. DEPARTUREAUX A, CHARPENTIER C, COLLIN G et al. Baseline genotypic and phenotypic susceptibility of HIV-1 group O to enfuvirtide. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010 Jun 14 [epub ahead of print].
32. LEOZ M, DEPARTUREAUX A, VESSIÈRE A et al. Integrase polymorphism and HIV-1 group O diversity. *AIDS*, 2008, 22 : 1239-1243.
33. VESSIÈRE A, ROUSSET D, KFUTWA et al. Diagnosis and monitoring of HIV-1 group O-infected patients in Cameroun. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010 Jan 1, 53 (1) : 107-110.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. SMITH R, BA S, HAWES S et al. Toward Optimal ART for HIV-2 infection : Can genotypic and phenotypic drug resistance testing help guide therapy in HIV-2? 17th CROI, San Francisco, 16-19 février 2010. Abstract 579.

38. 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.
39. 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.
40. DESBOIS D, ROQUEBERT B, PEYTAVIN 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.
41. 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.
42. 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. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 62 (5) : 914-920.
43. ROQUEBERT B, BLUM L, COLLIN G et al. Selection of the Q148R integrase inhibitor resistance mutation in failing raltegravir containing regimen. *AIDS*, 2008, 22 (15) : 2045-2046.
44. ROQUEBERT B, MATHERON S, BÉNARD A et al. Raltegravir genetic resistance patterns in HIV-2 infected patients failing raltegravir-containing regimen. 17th CROI, San Francisco, 16-19 février 2010. Abstract 558.
45. BÉNARD A, DAMOND F, CAMPA P et al. Good response to lopinavir/ritonavir-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naïve HIV-2-infected patients. *AIDS*, 2009, 23 (9) : 1171-1173
46. BÉNARD A, TAIEB A, VAN SIGHEM A et al. Immuno-virological response to triple NRTI and ritonavir-boosted PI in treatment-naïve HIV-2-infected patients. European AIDS Clinical Society Conference, Cologne, 11-13 novembre 2009. PS10-5.
47. 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.
48. 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.
49. BURGARD M, JASSERON C, MATHERON S et al. Mother-to-child transmission of HIV-2 infection from 1986 to 2007 in the ANRS French Perinatal Cohort EPF-CO1. *Clin Inf Dis*, 2010 (sous presse).
50. LANDMAN R, DAMOND F, GERBE J et al. Immunovirological and therapeutic follow-up of HIV-1/HIV-2 dually seropositive patients. *AIDS*, 2009 Jan 28, 23 (3) : 426-428.
51. SARFO FS, BIBBY DF, SCHWAB U et al. Inadvertent non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)-based antiretroviral therapy in dual HIV-1/2 and HIV-2 seropositive West Africans : a retrospective study. *J Antimicrob Chemother*, 2009 Sep, 64 (3) : 667-669.

# 13

## Résistance aux antirétroviraux

En 2010, le succès virologique du traitement antirétroviral est obtenu chez plus de 80 % des patients ; cependant, la prise en charge des patients en échec reste complexe, d'autant que le nombre de classes thérapeutiques augmente, ainsi que les résistances croisées associées. 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'antirétroviraux consécutives à des difficultés d'observance ou 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 qui rendent le virus résistant. Ce chapitre ne concerne que la résistance aux antirétroviraux des VIH-1 groupe M. La résistance aux antirétroviraux des VIH-O et VIH-2 est traitée dans le chapitre consacré à ces virus.

### Mécanismes de la résistance

Les mutations dans les gènes de la transcriptase inverse, de la protéase, de la gp41 ou de l'intégrase diminuent la sensibilité aux antirétroviraux par des mécanismes différents selon les classes et même selon l'antirétroviral dans une même classe [1].

#### **Les 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 TAMs (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 TAMs 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 TAMs 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 TAMs, 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, et par la d4T. L'impact

de cette mutation K65R semble nul sur la zidovudine qui est l'INTI de choix en présence de K65R; il est certain sur le ténofovir lui-même, et probable (avec des niveaux variables) sur les autres nucléosides. La prévalence de cette mutation reste basse dans les bases de données en dépit d'une utilisation désormais très répandue du ténofovir avec l'emtricitabine [2]. 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 TAMs). L'abacavir en association avec la lamivudine sélectionne en priorité la mutation L74V/I.

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.

### **Les 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 généralement une résistance élevée.

Des INNTI de deuxième génération comme l'étravirine [3] et la rilpivirine [4] sont actifs sur certains virus ayant des profils de résistance aux INNTI classiques. 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 [3]. En revanche, les mutations Y181I/V isolées réduisent de manière significative la réponse virologique à l'étravirine [5].

Les profils de résistance de l'étravirine et de la rilpivirine sont très similaires, avec une forte résistance croisée entre les deux molécules. De plus, l'accumulation de mutations de résistance aux INNTI diminue fortement l'efficacité de l'étravirine et probablement de la rilpivirine : il est donc recommandé de ne pas laisser persister de réplication résiduelle sous efavirenz ou névirapine, qui entraîne rapidement cette accumulation et réduit les possibilités de traitement ultérieur par l'étravirine ou la rilpivirine.

### **Les 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 virologique au traitement antirétroviral, 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 (16 % 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) lors des traitements de première intention. Les études de résistance menées lors des essais de monothérapie d'IP/r montrent chez des patients

naïfs une plus grande fréquence de résistance avec ce type de stratégie [6], 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 de traitement incluant un IP/r.

Parmi les nouveaux IP, le tipranavir (TPV) semble sélectionner chez les patients prétraités des mutations également sélectionnées par beaucoup d'autres IP (par exemple, V82L/T et I84V) qui sont responsables de résistance croisée. Il existe également un certain degré de résistance croisée entre fosamprénavir et darunavir :

- le darunavir peut sélectionner chez les patients prétraités 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 prétraités [7];
- 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 [8].

Chez les patients naïfs d'antirétroviraux traités par darunavir dans l'essai Artemis, aucune mutation majeure de résistance n'a été observée au moment de l'échec [9]. 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.

Plusieurs études ont montré que la présence de mutations dans le gène gag, au niveau des sites de clivage ou à proximité, semble conférer une résistance aux IP [10]. L'impact de ces mutations dans le gène gag, chez des virus porteurs de mutations dans le gène de la protéase, a été évalué dans de nombreuses études montrant une restauration partielle de la capacité répliquative de ces virus mutés. Plus récemment, deux études ont montré que la présence de substitutions spécifiques ou le nombre de ces substitutions au niveau des sites de clivage de gag seules, en l'absence de mutations dans le gène de la protéase, pouvaient être associés à l'échec virologique dans deux essais, l'un associant 2 IP/r [11], et l'autre un IP/r en monothérapie [12]. Cependant, il n'est pas prouvé qu'il soit nécessaire d'analyser les mutations du gène gag lors des échecs aux IP/r et des études supplémentaires doivent être réalisées dans le cadre de protocoles thérapeutiques.

## **Les inhibiteurs d'entrée et les tests de tropisme**

### ***Les inhibiteurs de fusion***

La résistance à l'enfuvirtide, inhibiteur de fusion, est associée à des changements des acides aminés 36 à 45 du domaine HR1 de la gp41. Ces mutations apparaissent rapidement (en quelques semaines) en cas de réplication virale sous enfuvirtide. 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.

### ***Les inhibiteurs de CCR5 et les tests de tropisme***

Les inhibiteurs de CCR5 comme le maraviroc (MVC) et le vicriviroc agissent en inhibant l'entrée du VIH dans la cellule par effet allostérique après liaison au corécepteur CCR5 [13]. Le MVC a obtenu son autorisation en Europe chez les patients prétraités par antirétroviraux infectés par des isolats VIH à tropisme R5; la détermination du tropisme viral est donc absolument nécessaire avant prescription d'inhibiteurs de CCR5 [1]. Le tropisme correspond à l'utilisation par le virus du corécepteur CCR5 (tropisme R5), du corécepteur CXCR4 (tropisme X4) ou des deux corécepteurs (tropisme dual). Un tropisme mixte correspond à une population mixte de virus à tropismes différents dans un même échantillon.

Les tests de tropisme actuellement disponibles sont soit des tests phénotypiques, soit des tests génotypiques. Le test phénotypique le plus couramment utilisé est le test Trofile® (Monogram Biosciences, San Francisco, USA) qui est un test recombinant aboutissant à la construction d'un pseudo-virus incluant le gène *env* du virus à tester. Le test Trofile® dans

sa version initiale a notamment été utilisé pour le criblage des patients des essais MOTIVATE qui ont montré l'efficacité du MVC chez les patients prétraités par ARV. En juin 2008, le test Trofile® initial a été remplacé par un test sensibilisé (ESTA : enhanced sensitivity Trofile assay) permettant la détection des sous-populations X4 minoritaires avec une sensibilité de 0,03 %. Le test ESTA a été notamment utilisé dans la réanalyse de l'essai MERIT (MVC chez les patients naïfs d'ARV) [14]. Il doit être réalisé à partir de l'ARN plasmatique, quand les charges virales sont supérieures à 1000 copies/mL mais des résultats non concluants sont observés dans 3 à 25 % des cas dans les essais.

Il existe d'autres tests phénotypiques disponibles dans le cadre de la recherche : PhenX-R (InPheno, Basel, Switzerland) et le Toulouse Tropism Test (TTT, université Toulouse-III Paul-Sabatier).

Les tests génotypiques de tropisme sont fondés sur l'analyse de la séquence de la région V3 de la gp120 du virus du patient [15]. L'analyse de V3 peut être réalisée à partir de l'ARN-VIH plasmatique, avec, comme pour les tests génotypiques de résistance, une efficacité d'amplification moindre pour des charges virales inférieures à 500 copies/mL. Les déterminants du tropisme VIH siègent principalement au niveau de V3 et différents systèmes d'interprétation sont disponibles sur des sites informatiques. Les tests génotypiques de tropisme, outre leur coût, ont l'avantage d'une plus grande accessibilité et d'une rapidité plus grande en comparaison au test Trofile®. Différentes études ont comparé les systèmes d'interprétations génotypiques et les tests phénotypiques pour la détection des virus X4 [16-17] avec des sensibilités en général autour de 60 % pour les meilleurs algorithmes dans les études multicentriques. Deux systèmes d'interprétation, Geno2pheno et PSSM, ont été évalués rétrospectivement dans les bases de données MOTIVATE, 1049, et MERIT [14] et ont montré une valeur prédictive équivalente à celle du test Trofile® sur la réponse virologique au MVC. Dans l'étude ANRS GenoTropism, la prédiction R5 par l'algorithme Geno2pheno était un facteur prédictif de la réponse virologique à MVC+ OBT [16]. L'algorithme Geno2pheno repose sur une base de données de séquences V3 à phénotype R5 ou Dual/mixte/X4 connus. Il nécessite la définition d'un seuil (ou taux de faux positifs X4) au-dessous duquel le score obtenu devra être interprété comme X4. Un seuil à 10 % est recommandé chez les patients prétraités en échec de traitement et pour lesquels la prescription de maraviroc est envisagée.

Il existe peu de données concernant la validation des tests génotypiques de détermination de tropisme pour les virus non-B et il semble que les algorithmes de prédictions présentent des performances variables selon les sous-types. Des études complémentaires sont donc nécessaires [18].

La réalisation et l'interprétation des tests génotypiques de tropisme doivent être réalisées par un laboratoire de virologie présentant une expertise sur le sujet et participant au contrôle de qualité organisé par le CNR.

Les tests génotypiques de tropisme peuvent être réalisés à partir de l'ADN viral chez les patients avec des charges virales plasmatiques faibles ou indétectables. Chez les patients à charge virale détectable, la corrélation entre les résultats obtenus à partir de l'ARN ou à partir de l'ADN est bonne [19]. Des données supplémentaires incluant la réponse virologique aux inhibiteurs de CCR5 devront être obtenues chez les patients à charge virale indétectable pour valider cliniquement la détermination du tropisme à partir de l'ADN.

Chez les patients en échec virologique sous inhibiteur de CCR5, un test génotypique de tropisme permettra la détermination du tropisme mais aussi l'étude des mutations apparaissant sous traitement dans la gp120. Plusieurs mécanismes d'échappement viral aux inhibiteurs de CCR5 ont en effet été décrits, incluant soit l'émergence d'une sous-population X4 minoritaire à l'instauration du traitement, le cas le plus fréquent, soit l'émergence de virus R5 résistants à l'inhibiteur de CCR5 [20]. Des données complémentaires associant des analyses génotypiques et phénotypiques sont nécessaires pour mieux déterminer les déterminants de la résistance à cette classe d'inhibiteurs.

En résumé, il est recommandé de déterminer le tropisme d'une souche en réalisant des tests génotypiques du fait de leur accessibilité, leur coût, leur rapidité et leur fiabilité. Ils ont été approuvés par la HAS dans un document du 22 juillet 2009. Ces tests sont

indispensables lorsque chez les patients en échec thérapeutique la prescription d'inhibiteurs de CCR5 est envisagée.

Leur interprétation doit être réalisée par un laboratoire de virologie présentant une expertise sur le sujet.

### Les 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 : formation du complexe enzyme/ADN viral ; préparation des extrémités 3' de l'ADN viral double brin par l'intégrase ; import du complexe de préintégration du cytoplasme vers le noyau de la cellule infectée ; intégration de l'ADN viral dans l'ADN génomique (transfert de brin) ; 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 de la classe des dikéto-acides (DKA) qui sont les plus développés, et seules trois 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'elvitégravir et le S/GSK1349572 sont 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 majoritaires 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 [21]. Cependant, d'autres profils moins fréquents comme la mutation Y143C/H/R peuvent également être associés à la résistance [22]. La sélection de mutations de résistance au raltégravir est observée principalement quand celui-ci est utilisé dans une combinaison d'antirétroviraux ne comportant aucune autre molécule pleinement active. Dans le cadre de l'utilisation du raltégravir en switch chez des patients ayant une charge virale indétectable, il convient d'être très vigilant sur l'efficacité des molécules associées et de bien vérifier dans le dossier clinique et dans l'historique des tests de résistance que celles-ci sont bien complètement actives.

En ce qui concerne l'elvitégravir, différents profils peuvent être sélectionnés notamment les mutations E92G/Q ou N155H ou Q148R/K [22]. Il existe une résistance croisée très importante entre raltégravir et elvitégravir.

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 réplication résiduelle sous traitement comportant un inhibiteur d'intégrase. De plus, il n'est pas recommandé d'utiliser cette classe de médicaments dans des combinaisons antirétrovirales non validées par des essais cliniques. Comme pour les INNTI, il est recommandé de ne pas laisser persister de réplication résiduelle sous inhibiteur d'intégrase, en raison du risque d'accumulation de mutations de résistance aux inhibiteurs d'intégrase et de la réduction des possibilités de traitement ultérieur par un autre inhibiteur d'intégrase. Un nouvel inhibiteur d'intégrase, le S/GSK1349572, ayant un profil de résistance différent du raltégravir et de l'elvitégravir, est en cours de développement. Cette molécule pourrait être active sur certains profils de virus résistants aux autres inhibiteurs d'intégrase [23].

## Tests de résistance

### Tests génotypiques de résistance

Les tests génotypiques permettent d'analyser les mutations présentes dans les gènes de la transcriptase inverse (TI), 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 se fait 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 % 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 [www.hivfrenchresistance.org](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 20 à 30 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 % 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).

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 [24]. Depuis 2007, le contrôle de qualité se fait sous l'égide du Centre national de référence sur la résistance aux antirétroviraux.

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 au traitement et la réponse virologique vis-à-vis de l'antirétroviral analysé [25].

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 Web : [www.hivfrenchresistance.org](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 IAS-USA international ne constituent pas des algorithmes et ne sont pas utilisables pour les études épidémiologiques [26].

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 ou « 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, le tipranavir. 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 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 par analyse phylogénétique de la séquence génétique de la transcriptase inverse.

Il est important de considérer la réinterprétation des résultats de tests génotypiques antérieurs avec les algorithmes les plus récents. Des études récentes ont montré qu'il y avait un intérêt à interpréter de façon cumulative (c'est-à-dire tenir compte de toutes les mutations présentes sur le dernier test de résistance mais également de celles présentes sur les tests antérieurs). Cela est particulièrement démontré pour les INNTI mais aussi pour certains INTI (AZT, d4T) [27].

### Tests phénotypiques de résistance

Deux firmes proposent des tests phénotypiques avec une technique utilisant des virus recombinants : le test Antivirogram® de Virco, PhenoSense® de Monogram.

La prise en compte des résultats des tests phénotypiques n'a pas démontré de bénéfice clinique pour la prise en charge des patients mais ces tests restent aujourd'hui un outil indispensable (IA) à l'évaluation de nouvelles molécules *in vitro* et au cours d'essais thérapeutiques.

## 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 antiviraux 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, on peut observer des substitutions au niveau des codons impliqués dans la résistance aux antirétroviraux des sous-types B et 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 : la mutation K20M/R dans l'algorithme de l'indinavir, du lopinavir, du fosamprénavir et du tipranavir ([www.hivfrenchresistance.org](http://www.hivfrenchresistance.org)), la mutation M36I dans l'algorithme de l'indinavir, du nelfinavir et du tipranavir. La sélection d'une mutation I47A chez des virus CRF02\_AG ayant une mutation M36I polymorphique entraîne un niveau de résistance au lopinavir plus élevé que lors de la sélection de L76V en présence de M36 [28].

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 [29]. De plus, lors de stratégie utilisant le lopinavir en monothérapie, le sous-type non-B a été associé à une plus mauvaise réponse virologique [30]. Il n'est pas exclu que, dans des stratégies de monothérapie ou de bithérapie, le polymorphisme de la protéase associé à une mauvaise adhérence soit associé à un risque plus élevé d'échec virologique.

En ce qui concerne la résistance à l'étravirine, 10 % des virus de sous-types non-B ont au moins une mutation impliquée dans le score de l'étravirine et 0,4 % ont 2 mutations [31]. La susceptibilité à l'enfuvirtide ne semble pas affectée par le polymorphisme, bien que la variabilité sur le gène de la gp41 soit importante entre les différents sous-types. La sensibilité aux anti-intégrases 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.

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 d'exposition des virus de sous-type C aux INNTI, et cette mutation entraîne une résistance de haut niveau à cette classe d'antirétroviraux. Brenner et coll. ont montré l'émergence rapide d'une résistance phénotypique au ténofovir des virus de sous-type C [32].

La mutation K65R est donc habituellement rapportée lors d'un échec de première ligne contenant du ténofovir chez des patients infectés par un virus de sous-type B. Mais plusieurs publications récentes rapportent la sélection rapide de cette mutation lors de l'échec d'une première trithérapie contenant de la stavudine ou de la zidovudine par exemple 7 % pour des virus CRF01\_AE en Thaïlande [33].

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. Cela est important à mentionner notamment pour les pays du Sud puisque la première ligne de traitement inclut encore souvent la stavudine et que la sélection d'une mutation K65R entraîne une résistance au ténofovir (molécule utilisée dans le traitement de deuxième ligne).

## Résistance et populations virales minoritaires

Les tests de résistance actuellement utilisés en pratique clinique ne permettent pas la détection de sous-populations minoritaires en dessous d'un seuil correspondant à 20 % de la population globale. Différentes méthodes permettant la détection de variants résistants minoritaires ont été décrites : PCR spécifique d'allèle, séquençage de multiples clones moléculaires après dilution limite (*single genome sequencing*), séquençage ultrasensible par des techniques de nouvelle génération à haut débit, notamment le pyroséquençage (*ultra-deep sequencing*). Ces méthodes permettent d'atteindre une sensibilité de 0,1 à 1 % pour la détection des variants minoritaires. La PCR spécifique d'allèle est la technique la moins coûteuse mais nécessite une analyse séparée des différentes mutations, ce qui en limite l'intérêt. Le séquençage de multiples clones moléculaires ou après dilution limite n'est pas réalisable en routine. Le séquençage ultrasensible constitue l'approche la plus prometteuse mais il nécessite un appareillage coûteux et l'utilisation de logiciels et compétences spécifiques pour le traitement bio-informatique des données.

Chez les patients n'ayant jamais été traités, l'utilisation de techniques plus sensibles a conduit à mettre en évidence une prévalence plus élevée de variants résistants en primo-infection [34]. Plusieurs études ont montré une relation entre la présence de virus minoritaires portant des mutations associées à la résistance aux INNTI et un échec à un traitement comportant des médicaments appartenant à cette classe [35-38]. D'autres études n'ont pas retrouvé cependant cette association [39, 40]. Sur la base de ces résultats, les techniques de séquençage de nouvelle génération pourraient contribuer, par des protocoles de recherche, à définir les seuils de variants minoritaires cliniquement pertinents en fonction des schémas thérapeutiques utilisés. Des études fondées sur l'utilisation des méthodes standardisées et un grand nombre de patients sont nécessaires.

## Épidémiologie de la résistance aux antirétroviraux

### Au cours de la primo-infection

En France, environ 50 % des patients dont l'infection est diagnostiquée 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 5000 nouvelles infections par le VIH par an, seulement 300 environ sont diagnostiquées lors de la primo-infection. Il est peu probable que les patients dont l'infection VIH-1 est diagnostiquée à la primo-infection soient représentatifs, sur le plan de la résistance, de tous les patients infectés à la même période. Ces patients 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 dont l'infection est diagnostiquée à la phase chronique [41].

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 publiée par Shafer et coll. [42] a été développée spécifiquement pour l'étude de la transmission de la résistance quel que soit le sous-type et son utilisation doit être recommandée dans les études de transmission de la résistance.

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 depuis 1996. En 2005-2006, 415 patients ont pu être inclus, ce qui représente environ la moitié des primo-infections diagnostiquées en France et 5 % de l'ensemble des primo-infections. La fréquence de virus résistant à au moins un antirétroviral était de 12,5 % selon la liste de Stanford [43]. La fréquence de virus résistant à au moins un antirétroviral est stable au cours du temps, 7,7 % pour la période 1996-1998, 10,4 % en 1999-2000, 12 % en 2001-2002, 12,2 % en 2003-2004 et 10,6 % en 2005-2006. Cette stabilité de transmission de virus résistant se poursuit puisque, parmi 283 patients inclus dans la cohorte PRIMO entre 2007 et 2009, la fréquence (1,8 % en 2005-2006) de transmission de virus résistant à au moins un antirétroviral de deux ou trois classes est également stable. Cette stabilité s'explique par l'augmentation progressive du nombre de patients traités par HAART. Le nombre de patients en échec virologique, potentiellement transmetteurs de virus résistant, diminue au cours du temps (85 % des patients traités avaient un ARN-VIH plasmatique < 500 copies/mL en 2006).

Aucune différence de fréquence de virus résistant 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 : 25,5 % en 2005-2006 versus 10,3 % en 1996-1998 ( $p < 0,001$ ). De ce fait, en 2005-2006, la fréquence de virus résistants n'est plus très différente chez les patients infectés par des virus de sous-type B et les patients infectés par des virus de sous-types non-B.

Par contre, en 2005-2006, 20 % des patients sont porteurs de virus phylogénétiquement proches, ce qui peut laisser suggérer la transmission de virus au cours ou décours des primo-infections.

### **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 [44, 45]. 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 % (IC 95 % : 6,7-16,3). Ce taux de prévalence n'était pas statistiquement différent en fonction de la durée de séropositivité. Les caractéristiques sociodémographiques des patients telles que le sexe, l'âge, le groupe et le pays de transmission de l'infection VIH, ainsi que le stade clinique, le taux de lymphocytes CD4 et la charge virale VIH-1 plasmatique n'étaient pas associés 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. 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 % en 2001 versus 10,6 % en 2006/2007), ainsi que la prévalence de la résistance aux IP (0,8 % en 2001 versus 4,7 % en 2006/2007) et aux INNTI (0,3 % en 2001 versus 2,8 % en 2006/2007). En revanche, l'augmentation observée avec les INTI n'est pas significative (3,3 % en 2001 versus 5,8 % 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**

L'étude Multivir a évalué en 2009 la prévalence de la résistance aux ARV en France chez les patients traités en échec virologique (> 50 copies/mL), quelle que soit la ligne du traitement [46]. La proportion des séquences amplifiées était de 48 %, 81 % et 98 % pour les charges virales comprises entre 51 et 500 copies, 501-1000 et > 1000 copies/mL. La résistance à au moins un ARV était retrouvée chez 58 % des isolats (INTI : 48 % ; INNNTI : 21 % ; IP : 29 %). Le pourcentage de patients avec un virus résistant à toutes les molécules était de 4,3 % pour les INTI, 3,2 % pour les INNNTI et 4,4 % pour les IP avec une résistance complète à au moins 2 classes chez 3,4 % des isolats. La résistance aux INI n'était testée que chez les patients sous traitement par raltégravir, avec 50 % de souches résistantes à cette molécule.

Au total, 88 % des patients suivis dans la file active hospitalière française recevaient un traitement ARV en 2009 et 16 % avaient une charge virale > 50 copies/mL. Parmi les patients traités, 9,3 % pouvaient contribuer à la transmission de virus résistant et 0,3 % avaient un virus complètement résistant à au moins deux classes d'antirétroviraux.

De manière intéressante, la prévalence de la résistance était significativement plus élevée chez les patients qui avaient une charge virale plus haute à l'échec. En outre, la comparaison avec les données de 2004 [47] chez les patients avec une charge virale à l'échec > 1000 copies/mL montrait une diminution significative de la prévalence de la résistance en 2009 pour toutes les molécules, hormis l'étravirine et le darunavir.

## **Indications des tests génotypiques de résistance**

**Tableau 1. Indications des tests de résistance**

Situation clinique	Recommandation (niveau de preuve)
Primo-infection et infection récente (< 6 mois)	Recommandé (AII)
Avant l'initiation du traitement : – à la découverte de la séropositivité – sinon sur le prélèvement disponible le plus ancien – ou avant de démarrer le traitement	Recommandé (AII)
Échecs thérapeutiques	Recommandé (AI)
Prophylaxie postexposition	À réaliser au cas par cas
Enfants	Mêmes indications que chez l'adulte (AII)
Grossesse	Recommandé (AII)

Les tests génotypiques doivent être effectués en cas d'échec virologique, alors que le patient est sous traitement antirétroviral. En dessous de 500 copies, l'amplification génique est possible, c'est pourquoi le test génotypique doit être tenté dès lors que la charge virale est confirmée sur 2 mesures consécutives > 50 copies/mL. L'intérêt de modifier rapidement la thérapeutique 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.

## Études en cours

### 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 [48-50]. Plusieurs études ont également montré que les virus archivés dans les lymphocytes pouvaient être différents de ceux présents dans le plasma [51, 52]. L'analyse des populations virales dans les cellules mononucléées du sang circulant chez les patients ayant une charge virale plasmatique en dessous de 50 copies/mL a montré une compartimentation des variants viraux dans les T CD4 naïfs, les T CD4 mémoires et les monocytes [53]. La présence de virus résistants dans les réservoirs cellulaires n'implique pas systématiquement leur réémergence sous la pression sélective des molécules antivirales [54]. De plus, il a été montré que les tests de résistance génotypiques réalisés dans l'ADN cellulaire conduisaient à une sous-détection des mutations de résistance par rapport aux tests de résistance génotypiques réalisés sur l'ARN plasmatique. Il n'en est pas de même pour les tests génotypiques de détermination de tropisme qui présentent la même sensibilité dans l'ARN et l'ADN. Enfin, 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.

### 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 chez les patients au stade de primo-infection.
- La prévention de la sélection de mutants résistants nécessite de maintenir une charge virale sous traitement en dessous du seuil de détection de 50 copies/mL.
- Les tests génotypiques de résistance sont une aide importante pour le 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 [www.hivfrenchresistance.org](http://www.hivfrenchresistance.org) pour connaître les dernières mises à jour.
- La barrière génétique des anti-intégrases est faible, avec des résistances croisées entre les molécules de cette 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-checks, ou lorsque les données sont préliminaires.

### Le groupe d'experts recommande :

- de réaliser un test génotypique de résistance lors du diagnostic de l'infection à VIH (AIIa), ou sur le dernier prélèvement disponible avant de commencer le traitement (AIIa) ;
- 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 (A1a);
- de réaliser un test de détermination génotypique du tropisme quand la prescription d'inhibiteurs de CCR5 est envisagée (A1a);
- de rendre le premier résultat du génotype de résistance accompagné de l'identification du sous-type de VIH-1 (A11a);
- de réinterpréter les résultats d'anciens tests génotypiques avec l'algorithme le plus récent (B111);
- de conduire des études de recherche clinique sur la prévalence et la signification des variants minoritaires.

## BIBLIOGRAPHIE

1. 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 Inf Dis*, 2008, 472 : 266-285.
2. DE MENDOZA C., JIMÉNEZ-NACHER I., GARRIDO C et al. Changing patterns in HIV reverse transcriptase resistance mutations after availability of tenofovir. *Clin Infect Dis*, 2008, 1, 46 : 1782-1785.
3. 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.
4. AZIJN H, TIRRY I, VINGERHOETS J et al. TMC278, a next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), active against wild-type and NNRTI-resistant HIV-1. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54 : 718-727.
5. MARCELIN AG, FLANDRE P, DESCAMPS D et al. Factors associated with virological response to etravirine in nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-experienced HIV-1-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54 : 72-77.
6. 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.
7. DE MEYER S, VANGENEUGDEN T, VAN BAELEN B et al. Resistance profile of darunavir, combined 24-week results from the POWER trial. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2008, 24 : 379-388.
8. 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.
9. MCKEAGE K, PERRY CM, KEAM SJ. Darunavir : a review of its use in the management of HIV infection in adults. *Drugs*, 2009, 69 : 477-503.
10. 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.
11. LARROUY L, CHAZALLON C, LANDMAN R et al. Gag mutations can impact virological response to dual-boosted protease inhibitor combinations in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54 : 2910-2919.
12. GHOSN J, DELAUGERRE C, FLANDRE P et al. Baseline number of substitutions in p2/NC site of gag gene is predictive of virological failure in patients randomized to first-line lopinavir/ritonavir single-drug regimen : week-96 results of the MONARK trial. *CROI 2009, Montréal 8-11 fév.* Abstract 630.
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. COOPER DA, HEERA J, GOODRICH J et al. Maraviroc versus efavirenz, both in combination with zidovudine-lamivudine, for the treatment of antiretroviral-naïve subjects with CCR5-tropic HIV-1 infection. *J Infect Dis*, 2010, 202 : 803-813.
15. LENGAUER T, SANDER O, SIERRA S et al. Bioinformatics prediction of HIV coreceptor usage. *Nat Biotechnol*, 2007, 25 : 1407-1410.
16. RECORDON-PINSON P, SOULIÉ C, FLANDRE P et al. Evaluation of the genotypic prediction of HIV-1 coreceptor use versus a phenotypic assay and correlation with the virological response to maraviroc : the ANRS GenoTropism study. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010 Jun 7. [Epub ahead of print.]

17. HARRIGAN PR, MCGOVERN R, DONG W et al. Optimization of clinically relevant cut-points for the determination of HIV co-receptor usage to predict maraviroc responses in treatment-experienced (TE) patients using population V3 genotyping. 12th European AIDS Conference. Cologne, Germany 2009.
18. RAYMOND S, DELOBEL P, MAVIGNER M et al. Genotypic prediction of human immunodeficiency virus type 1 CRF02\_AG tropism. *J Clin Microbiol*, 2009, 47 : 2292-2294.
19. VERHOFSTEDE C, VANDEKERCKHOVE L, EYGEN VV et al. CXCR4-using HIV type 1 variants are more commonly found in peripheral blood mononuclear cell DNA than in plasma RNA. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 50 : 126-136.
20. MOORE JP, KURITZKES DR. A pièce de résistance : how HIV-1 escapes small molecule CCR5 inhibitors. *Curr Opin HIV AIDS*, 2009, 4 : 118-124.
21. FRANSEN S, GUPTA S, DANOVICH R et al. Loss of raltegravir susceptibility by human immunodeficiency virus type 1 is conferred via multiple nonoverlapping genetic pathways. *J Virol*, 2009, 83 : 11440-11446.
22. 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.
23. MASCOLINI M, KORT R. 5th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention : summary of key research and implications for policy and practice – Clinical sciences. *J Int AIDS Soc*, 2010 Jun 1, 13 Suppl 1 : S3.
24. 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.
25. BRUN-VÉZINET F, COSTAGLIOLA D, KHALED MA et al. Clinically validated genotype analysis : guiding principles and statistical concerns. *Antivir Ther*, 2004, 9 : 465-478.
26. JOHNSON VA, BRUN-VÉZINET F, CLOTET B et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1 : December 2009 *Top HIV Med*, 2009, 17 : 138-145.
27. FLANDRE P. comparison of the use of the last genotype vs all genotypes to classify patients according to resistance algorithm. *EACS*, 11-14 Nov 2009. PS 12/4.
28. LISOVSKY I, SCHADER SM, MARTINEZ-CAJAS JL et al. HIV-1 protease codon 36 polymorphisms and differential development of resistance to nelfinavir, lopinavir, and atazanavir in different HIV-1 subtypes. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54 : 2878-2885.
29. MARCELIN AG, MASQUELIER B, DESCAMPS D et al. Tipranavir-ritonavir genotypic resistance score in protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52 : 3237-3243.
30. FLANDRE P, DELAUGERRE C, GHOSN J et al. Prognostic factors for virological response in antiretroviral therapy-naïve patients in the MONARK Trial randomized to ritonavir-boosted lopinavir alone. *Antivir Ther*, 2009, 14 : 93-97.
31. MAÏGA AI, DESCAMPS D, MORAND-JOUBERT L et al. Resistance-associated mutations to etravirine (TMC-125) in antiretroviral-naïve patients infected with non-B HIV-1 subtypes. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54 : 728-733.
32. BRENNER BG, OLIVEIRA M, DOUALLA-BELL F et al. HIV-1 subtype C viruses rapidly develop K65R resistance to tenofovir in cell culture. *AIDS*, 2006, 20 : F9-13.
33. SUNGGANUPARPH S, MANOSUTHI W, KIERTIBURANAKUL S et al. Prevalence and risk factors for developing K65R mutations among HIV-1 infected patients who fail an initial regimen of fixed-dose combination of stavudine, lamivudine, and nevirapine. *J Clin Virol*, 2008, 41 : 310-313.
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. GERETTI AM, FOX ZV, BOOTH CL et al. Low-frequency K103N strengthens the impact of transmitted drug resistance on virologic responses to first-line efavirenz or nevirapine-based highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 52 : 569-573.
36. JOHNSON JA, LI JF, WEI X et al. Minority HIV-1 drug resistance mutations are present in antiretroviral treatment-naïve populations and associate with reduced treatment efficacy. *PLoS Med*, 2008, 5 : e158.
37. METZNER KJ, GIULIERI SG, KNOEPFEL SA et al. M. Minority quasispecies of drug-resistant HIV-1 that lead to early therapy failure in treatment-naïve and -adherent patients. *Clin Infect Dis*, 2009, 48 : 239-247.
38. PAREDES R, LALAMA CM, RIBAUDO HJ et al. Pre-existing minority drug-resistant HIV-1 variants, adherence, and risk of antiretroviral treatment failure. *J Infect Dis*, 2010, 201 : 662-671.
39. JAKOBSEN MR, TOLSTRUP M, SOGAARD OS et al. Transmission of HIV-1 drug-resistant variants : prevalence and effect on treatment outcome. *Clin Infect Dis*, 2010, 50 : 566-573.
40. PEUCHANT O, THIÉBAUT R, CAPDEPONT S et al. Transmission of HIV-1 minority-resistant variants and response to first-line antiretroviral therapy. *AIDS*, 2008, 22 : 1417-1423.

41. 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.
42. SHAFER RW, RHEE SY, PILLAY D et al. HIV-1 protease and reverse transcriptase mutations for drug resistance surveillance. *AIDS*, 2007, 21 : 215-223.
43. CHAIX ML, DESCAMPS D, WIRDEN M et al. Stable frequency of HIV-1 transmitted drug resistance in patients at the time of primary infection over 1996-2006 in France. *AIDS*, 2009, 23 : 717-724.
44. 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.
45. 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 Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, 38 : 545-552.
46. L ASSOUMOU. D DESCAMPS. S YERLY et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance in treated patients with viral load > 50 copies/mL in 2009 : a French nationwide study. International HIV and hepatitis virus drug resistance workshop. June 8-12 2010, Dubrovnik, Croatia. Abstract 147.
47. COSTAGLIOLA D, DESCAMPS D, ASSOUMOU L et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance in treated patients : a French nationwide study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007, 46 : 12-18.
48. 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.
49. 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.
50. DELWART EL, MULLINS JI, GUPTA P et al. Human immunodeficiency virus type 1 populations in blood and semen. *J Virol*, 1998 Jan, 72 (1) : 617-623.
51. 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.
52. GHOSN 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.
53. 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.
54. SILICIANO JD, SILICIANO RF. A long-term latent reservoir for HIV-1 : discovery and clinical implications. *J Antimicrob Chemother*, 2004, 54 : 6-9.

# 14

## Co-infections par les virus des hépatites

Chez les patients infectés par le VIH, les infections par le virus de l'hépatite C (VHC) et le virus de l'hépatite B/Delta (VHB/VHD) sont parmi les premières comorbidités et les premières causes de mortalité en dehors du VIH, en grande partie en raison de l'augmentation de la durée de vie grâce aux traitements antirétroviraux.

La principale difficulté est d'intégrer les traitements antirétroviraux et ceux des hépatites dans une stratégie thérapeutique globale tenant compte des comorbidités.

Une prise en charge pluridisciplinaire (médecin spécialiste du VIH, hépatologue, alcoologue, addictologue, psychiatre, réseaux de soins ville-hôpital, associations de patients...) est indispensable pour pouvoir prendre en compte de manière optimale ces co-infections en conservant la qualité de vie des personnes. L'évaluation de la maladie hépatique et sa surveillance par les hépatologues doivent être le plus précoces possible.

Si une guérison peut être obtenue dans l'infection par le VHC, l'objectif thérapeutique dans l'infection à VHB est d'obtenir une suspension de la réplication virale du virus B, car la séroconversion HBs est un objectif beaucoup plus rarement atteint. 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 une initiation ou la poursuite d'un traitement dirigé contre le virus hépatotrope [1].

### Co-infection VIH-VHC

#### *Épidémiologie*

En France, la séroprévalence de l'infection par le VHC chez les patients infectés par le VIH a été estimée à 24,3 % en 2004 [2]. Cette prévalence varie beaucoup en fonction des études réalisées et surtout des modes de transmission, allant de moins de 10 % chez les homo- ou bisexuels à 90 % chez les usagers de drogues injectables. Bien que l'infection par le VHC ne soit transmise sexuellement que dans moins de 1 % des cas au sein de couples «stables», de plus en plus de cas de transmission sexuelle sont rapportés chez 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 une cause importante de mortalité et de morbidité chez les patients infectés par le 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 % 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 %) et sexuelle (de 0 à 3 %) du VHC par rapport à la mono-infection VHC et, d'autre part, une diminution du taux de 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). La mortalité liée à l'hépatite chronique C continue d'augmenter, représentant 11 % des décès en 2005, ce qui en fait la 3<sup>e</sup> cause de décès non liée au VIH chez ces patients en France [5]. Ces éléments justifient une prise en charge précoce de l'infection à VHC chez les patients infectés par le VIH [6].

Les facteurs de risque de détérioration histologique ne sont pas tous clairement identifiés. Cependant, un nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup> est un facteur indépendant de progression plus rapide de la maladie VHC dans la plupart des études [2]. En revanche, les relations entre la charge virale VIH, le nombre de lymphocytes CD4 et la charge virale VHC sont imprécises. Il n'y a 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 nombre de lymphocytes CD4. Enfin, la charge virale VHC n'est pas corrélée à la vitesse de 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, alcool, métabolique, virale C, médicamenteuse) et une toxicité hépatique plus fréquente des antirétroviraux [7, 8]. Ces cofacteurs doivent être systématiquement recherchés et pris en charge et ils expliquent que le VHC puisse être responsable d'un tiers des décès observés dans cette population [5, 9].

### ***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 du VHC sur l'évolution de l'infection par le VIH, traitée ou non. Par contre, l'infection par le VHC augmente le risque d'infection bactérienne, virale et fongique chez les patients infectés par le VIH, notamment en cas de cirrhose [10]. Enfin, des données récentes suggèrent que le VHC pourrait être un cofacteur indépendant des troubles neuro-cognitifs plus fréquemment observés chez les patients VIH [1].

## **Diagnostic et bilan de l'infection par le VHC**

### ***Diagnostic biologique et virologique***

Toute personne infectée par le VIH doit bénéficier d'une sérologie VHC par un test Elisa de dernière génération. Il est également très important de contrôler le statut sérologique des patients évalués par les tests Elisa de 1<sup>re</sup> génération en 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.

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 inexplicée des transaminases et une exposition au risque VHC. Au cours des premiers mois de la phase aiguë de l'hépatite C, un suivi quantitatif de la réplication virale 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 ont 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. 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 fondées sur l'amplification par RT-PCR de différentes régions du génome viral (5' non codante, capsidique ou NS5B) puis de leur séquençage. Les techniques de sérotypage, plus simples mais moins précises, sont déconseillées chez les patients infectés par le VIH du fait d'une moindre sensibilité [12].

### *Évaluation de l'atteinte hépatique*

Elle guide et conditionne l'attitude thérapeutique et la surveillance du patient.

Le premier bilan comporte au minimum :

- ASAT, ALAT,  $\gamma$ 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)
- Charge virale du VHC (technique de PCR en temps réel)
- Génotype VHC
- Ag HBs, anticorps anti-HBc, anticorps anti-HBs
- Sérologie de l'hépatite A (anticorps anti-VHA IgG)
- Alpha-fœtoprotéine (si fibrose F3/F4)
- Bilan lipidique, glycémie, TSH, ferritinémie (pour rechercher un syndrome métabolique associé), tests de HOMA et de Quicki (insulinémie et glycémie à jeun) pour rechercher une insulino-résistance.
- Clairance de la créatinine, bandelette urinaire et protéinurie
- Échographie abdominale

Il est important de souligner qu'un taux de transaminases normal n'exclut pas l'existence de lésions hépatiques, 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 virus de génotype 2 ou 3, ou s'il existe des manifestations extra-hépatiques) ou rejetée d'emblée (en raison d'une contre-indication absolue), l'évaluation histologique 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.

### *La 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 min 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, augmente beaucoup le confort du geste et son acceptation par le patient.

La réalisation d'une PBH est associée à des complications chez 1 à 5 % des patients et à une mortalité variant entre 1/1000 à 1/10000 [13]. Les limites de la PBH sont illustrées dans le tableau 1. 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 Métavir composé de 4 grades d'activité et de 5 stades de fibrose. Le score de Knodell est de moins en moins utilisé et le score d'Ishak, qui comprend 7 stades de fibrose, est surtout utilisé dans les pays anglo-saxons.

La PBH n'est pas un préalable au traitement. La volonté du patient peut suffire, dans certains cas, à poser l'indication de traitement (en particulier chez les femmes co-infectées avant le début d'une grossesse pour éviter la transmission materno-fœtale du VHC) (voir chapitre « Infection par le VIH et procréation »).

La PBH offre l'intérêt de permettre des diagnostics associés :

- en particulier une stéatose (lésions de stéato-hépatite dues au VHC lui-même et/ou favorisées par les dyslipidémies ou le surpoids ou stéatose 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;
- et, 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).

#### *Les autres méthodes d'évaluation de la fibrose*

Chez une majorité 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. Selon les recommandations de la HAS chez le patient mono-infecté par le VHC, il convient de réaliser en première intention dans l'évaluation de la fibrose soit un score biologique (Fibrotest® ou Fibromètre® ou 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 [14].

Plusieurs scores biochimiques directs ou indirects de fibrose ont été étudiés chez les patients co-infectés [15]. Ces scores permettent de différencier les patients ayant une fibrose nulle ou minime des patients ayant une fibrose modérée à sévère. Des études indépendantes de validation de ces tests ont été réalisées. L'une d'entre elles, rétrospective, montre, chez les patients co-infectés, 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 [16].

Les résultats des tests biochimiques doivent être analysés avec précision dans une démarche de cohérence. Des déviations fortes 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 1). Enfin, ces tests n'ont aucune valeur en cas d'hépatite aiguë, de cytolyse médicamenteuse importante ou d'augmentation importante des  $\gamma$ 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 % 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 validée chez les patients co-infectés [17, 18].

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 1) (BIa). En cas de concordance, la biopsie hépatique est inutile. En revanche, une PBH 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 comorbidité associée ou si les tests sont ininterprétables (BIa). 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 1. Évaluation de la fibrose hépatique des patients co-infectés VIH-VHC.

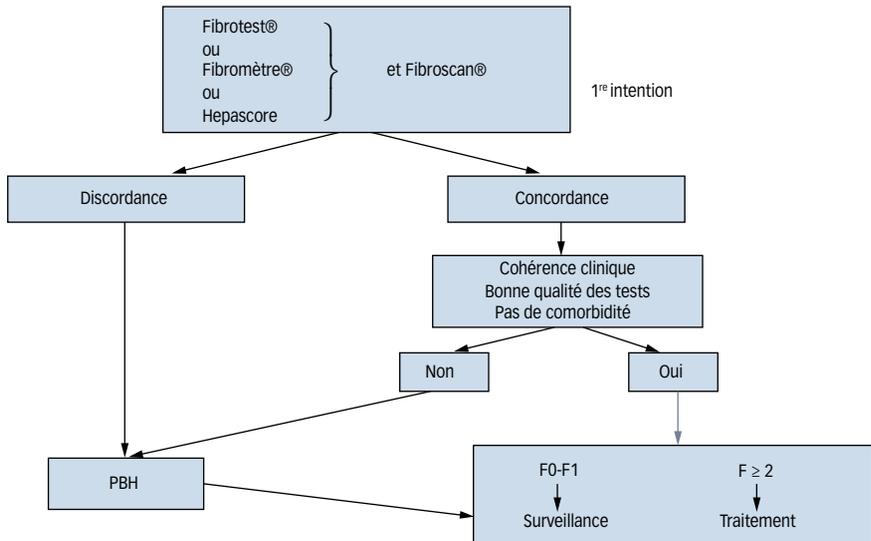


Tableau 1. Facteurs limitant l'interprétation des méthodes d'évaluation de la fibrose

Méthode d'évaluation	Facteurs limitant l'interprétation
PBH	Taille biopsie < 15 mm Nombre espaces portes < 10
Fibrotest®* Fibromètre® Hepascore	Laboratoire n'utilisant pas des méthodes de dosage standardisées avec les laboratoires de référence des tests Syndrome ou maladie inflammatoire Sepsis Hémolyse*, maladie de Gilbert* (atazanavir, indinavir) Cholestase extra-hépatique, hépatite médicamenteuse Hépatite aiguë
Fibroscan®	IMC > 28 kg/m <sup>2</sup> ou < 19 kg/m <sup>2</sup> Sur les résultats du fibroscan rapport IQR/MDH > 0,2 indiquant une variabilité excessive Hépatite aiguë

IQR : interquartile range. MDH : médiane des mesures hépatiques.

### Manifestations extra-hépatiques 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 extra-hépatiques. 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 membrano-proliférative et des arthralgies. La cryoglobulinémie est mixte de type II, le plus souvent avec un composant monoclonal IgM Kappa ayant une activité rhumatoïde. Le rôle de l'immunité cellulaire dans la pathogénie des vascularites cryoglobulinémiques est suggéré par des taux de CD4 > 250/mm<sup>3</sup> lors du développement de ces vascularites chez les patients co-infectés. Le traitement antirétroviral n'a pas d'efficacité sur les manifestations extra-hépatiques 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 anticardiolipides, thrombopénie. Il n'y a pas, en dehors d'un contexte clinique particulier, d'indication à rechercher de telles anomalies biologiques (BIII).

En pratique, devant l'existence de manifestations cliniques extra-hépatiques du VHC, il convient de rechercher une cryoglobulinémie et de doser le complément (CH50, C3, C4), les anticorps antinucléaires et anticardiolipides. 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**

Le choix d'un traitement antirétroviral chez un patient co-infecté VIH-VHC répond, en plus des impératifs habituels, à quelques considérations spécifiques :

#### ***Impact des traitements antirétroviraux sur l'hépatite virale C***

Aucune molécule ou classe antirétrovirale n'a démontré avoir un effet propre et significatif sur la réplication du VHC. En revanche, l'instauration d'une multithérapie antirétrovirale efficace a le plus souvent un effet bénéfique sur l'évolution histologique de l'hépatite C, avec une moindre progression de la fibrose hépatique [19]. En conséquence, une multithérapie antirétrovirale efficace a également un effet bénéfique sur l'évolution clinique avec une réduction de la morbidité et de la mortalité d'origine hépatique. Il n'existe pas d'argument définitif en faveur de l'utilisation d'un médicament ou d'une classe antirétrovirale plutôt qu'un autre. L'objectif essentiel est d'obtenir une charge virale VIH indétectable sous 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. L'enfuvirtide n'est pas métabolisé par voie hépatique. Le maraviroc est un substrat du cytochrome P450 CYP3A4, et le raltégravir est métabolisé par glucuronidation hépatique médiée par l'UGT1A1. 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 médicaments les plus récents. Le recours à un suivi thérapeutique pharmacologique et enzymatique hépatique doit être la règle (particulièrement chez les patients cirrhotiques et/ou en cas d'utilisation de molécules à métabolisme hépatique, voir chapitre «Pharmacologie»), même s'il n'y a pas toujours une corrélation stricte entre concentrations plasmatiques et risque d'hépatotoxicité.

#### ***Toxicité hépatique des traitements antirétroviraux***

Une hépatotoxicité du traitement antirétroviral survient chez 2 à 20 % des patients co-infectés en fonction des études. Les patients présentant une hépatite chronique C ont un risque plus élevé d'hépatotoxicité médicamenteuse.

Le risque d'hépatotoxicité varie selon les classes d'antirétroviraux. Les données sur l'utilisation du maraviroc et du raltégravir chez les co-infectés VIH-VHC sont limitées. Le risque est plus marqué avec les INNTI et les IP qu'avec les INTI. L'utilisation d'un IP/r ne semble pas augmenter le risque d'hépatotoxicité par rapport à l'IP seul.

Ce risque peut également varier au sein d'une même classe d'antirétroviraux. Ainsi, au sein des IP, il est plus élevé avec le tipranavir/r, devant faire considérer avec prudence l'utilisation de cette molécule chez les co-infectés VIH-VHC (AIII).

Le risque d'hépatotoxicité sous traitement antirétroviral chez les co-infectés peut être lié :

- aux modifications pharmacologiques déjà évoquées (toxicité intrinsèque dose dépendante);
- à un mécanisme immuno-allergique (en particulier avec les INNTI et l'abacavir);
- à une hyperplasie nodulaire régénérative (avec la didanosine);
- à une stéato-hépatite avec syndrome métabolique (en particulier avec les IP) et/ou à une cytopathie mitochondriale (avec les INTI) (voir chapitre « Complications»);
- à une restauration immunitaire.

### ***Interactions entre traitements antirétroviraux et traitement de l'hépatite C***

L'association ribavirine-didanosine et l'association ribavirine-stavudine sont contre-indiquées du fait du risque majeur de pancréatite aiguë et/ou de cytopathie mitochondriale [20]. Par ailleurs, l'introduction d'une bithérapie par interféron-ribavirine peut majorer le risque de survenue d'une anémie chez les patients traités par zidovudine, du fait de sa myélotoxicité. La surveillance de l'hémogramme doit être renforcée si la zidovudine ne peut être remplacée. Enfin, l'utilisation d'abacavir pourrait réduire la probabilité de succès virologique du traitement anti-VHC [21], possiblement du fait d'une interaction avec la ribavirine. Cette association, lorsqu'elle est nécessaire, nécessite d'utiliser des doses conséquentes de ribavirine, voire de s'appuyer sur un monitoring des taux plasmatiques de ribavirine lorsqu'ils sont disponibles.

### ***En conclusion***

- L'initiation d'un traitement antirétroviral chez un patient co-infecté VIH-VHC :
- doit s'inscrire dans une stratégie thérapeutique globale, intégrant les traitements antirétroviral, anti-VHC +/- VHB, et les comorbidités (notamment addictions);
  - peut être plus précoce que chez un patient mono-infecté VIH en respectant les recommandations actuelles (AIII);
  - est prioritaire sur le traitement anti-VHC lorsque tous deux sont nécessaires (AIII);
  - doit prendre en compte la gravité de l'atteinte hépatique sous-jacente et le potentiel hépatotoxique intrinsèque de la plupart des antirétroviraux (AIII);
  - nécessite d'adapter le choix des molécules antirétrovirales, en particulier :
    - . en cas d'insuffisance hépatocellulaire modérée (cirrhose Child B), d'utiliser avec prudence les INNTI, certains IP/r et l'abacavir (AIII);
    - . en cas d'insuffisance hépatique sévère (cirrhose Child C), d'éviter les INNTI, certains IP/r et l'abacavir, sauf si aucun autre choix n'est possible (AII);
  - doit prendre en compte le risque d'interactions avec la bithérapie anti-VHC concomitante ou prévue à court terme :
    - . en proscrivant la didanosine (A1a) et la stavudine;
    - . en évitant d'utiliser la zidovudine (A1a);
    - . en n'utilisant l'abacavir qu'en l'absence d'alternative et en mesurant les concentrations de ribavirine (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...) (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 : 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 une décroissance rapide et précoce de la charge virale à 4 et 12 semaines de traitement.

À l'inverse, les principaux facteurs prédictifs de non-réponse virologique soutenue sont le génotype 1 ou 4 et l'existence d'une insulino-résistance [22, 23, 24]. Le rôle délétère d'un taux de CD4 bas ( $< 200/\text{mm}^3$ ) 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 [21], surtout si la dose de ribavirine est insuffisante.

### *Critères d'indication et de choix du traitement anti-VHC*

La décision de traitement sera au mieux prise au cours d'une réunion de concertation multidisciplinaire où l'opinion du patient trouve une place essentielle, en intégrant les critères suivants :

**Histologie** : l'indication du traitement anti-VHC est une fibrose hépatique significative ( $\geq$  F2 en score METAVIR), quel que soit le degré d'activité, ou une fibrose hépatique modérée (F1) associée à des signes d'activité importante ( $\geq$  A2) (Ala).

**Génotype VHC** : les recommandations internationales, et celles de la conférence européenne de consensus de 2005, sont d'instaurer un traitement anti-VHC sans nécessité d'évaluer les lésions histologiques hépatiques dans les cas suivants : infection par un génotype 2 ou 3 ou 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). Voir figure 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 bas) ou en cas de manifestation extra-hépatique (vasculite cryoglobulinémique). En cas de cirrhose décompensée (Child Pugh stade B ou C) (voir annexe), les traitements comprenant de l'interféron sont contre-indiqués. La transplantation hépatique, quand elle est possible, doit être envisagée le plus tôt possible (AIIB).

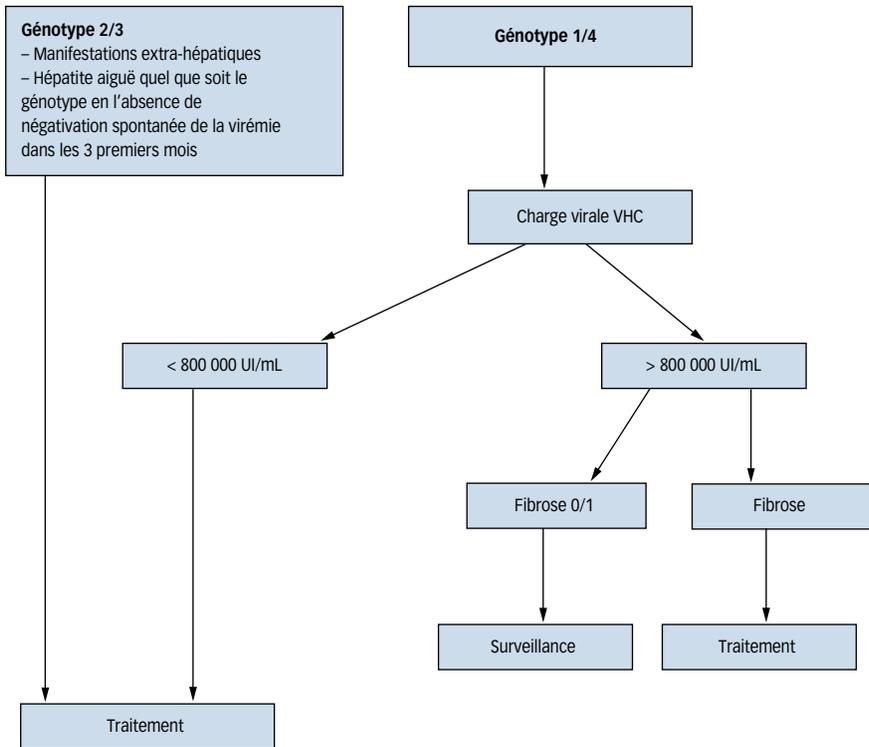
**Suivi des patients non traités** : la surveillance des patients non traités est indispensable pour détecter une progression de la fibrose hépatique et la survenue de complications. Elle doit reposer sur l'évaluation au moins annuelle des marqueurs non invasifs de fibrose, de l'échographie abdominale (au moins tous les 6 mois en cas de fibrose  $\geq 3$ ) et éventuellement la réévaluation de l'atteinte histologique par PBH en cas de comorbidités.

### *Perspectives*

Des études récentes montrent que le polymorphisme du gène IL28-B codant pour l'interféron lambda est fortement associé à l'élimination spontanée du VHC en cas d'infection aiguë et à la réponse virologique soutenue chez les patients VHC de génotype 1 et 4 traités par bithérapie pégylée [25, 26]. Une étude réalisée chez les patients co-infectés VIH-VHC retrouve les mêmes résultats [27]. Les patients de génotype 1 porteurs de l'allèle CC pour le SNP rs 12979860 ont une réponse virologique soutenue dans 65 % des cas contre 30 %

chez les patients porteurs des allèles CT ou TT. Dans les années à venir la détermination du polymorphisme de l'IL-28B pourrait devenir un critère majeur pour l'indication et le type de traitement de l'hépatite chronique C.

Figure 2. Indications thérapeutiques des hépatites virales C en fonction du génotype



### Stratégies de traitement

Plusieurs situations peuvent être distinguées selon que la personne co-infectée reçoit ou non un traitement antirétroviral.

#### *Patient sans indication de traitement pour le VIH*

Il faut proposer le traitement anti-VHC 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/mm<sup>3</sup> (sans variation de pourcentage) sous interféron. En outre, certains experts considèrent que la co-infection par le VHC est en soi une indication à traiter l'infection par le VIH même avec des lymphocytes CD4 > 500/mm<sup>3</sup>, car le délai entre l'infection VIH et le début du traitement VIH peut être associé à la survenue d'une fibrose extensive chez les patients co-infectés VHC.

#### *Patient non traité pour le VIH avec indication de traitement pour le VIH*

Dans cette situation, le traitement de l'infection à 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 lors que les objectifs du traitement antirétroviral seront atteints. En pratique, un traitement antirétroviral sur une période de 6 mois semble raisonnable avant d'instaurer le traitement du VHC.

### *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 antirétroviraux et traitement de l'hépatite C sont détaillées plus haut (voir p. 271).

### *Bilan préthérapeutique*

Le but du bilan préthérapeutique est de rechercher les contre-indications et d'améliorer les conditions préalables au traitement anti-VHC :

#### *1. Il comprend un examen clinique et un entretien qui évalue :*

- les conditions de vie socioprofessionnelles et familiales du patient; 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 démarrer le traitement anti-VHC (voir ci-dessus);
- la tolérance d'un précédent traitement anti-VHC afin d'augmenter l'observance du traitement par des mesures adaptées (traitements complémentaires, mesures sociales telles qu'arrêts de travail transitoires, 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 sept mois pour les hommes et quatre mois pour les femmes après l'arrêt du traitement;
- l'existence d'une cirrhose décompensée, qui contre-indique le traitement de l'hépatite virale C et doit faire discuter l'indication d'une transplantation hépatique. Une cirrhose non décompensée ne contre-indique pas le traitement anti-VHC mais doit faire discuter également l'indication d'une greffe.

#### *2. Les situations suivantes doivent être prises en charge et le cas échéant 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 en fer et une supplémentation si besoin sont utiles afin de diminuer le risque d'anémie pendant la bithérapie. La correction d'un déficit en vitamine D pourrait augmenter le taux de RVS [28, 29].

*3. 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 indispensable d'expliquer au patient l'importance de prendre correctement l'ensemble du traitement pendant toute la durée du traitement. Il est également souhaitable de communiquer au patient un numéro de téléphone où joindre un membre de l'équipe soignante en cas de nécessité. Enfin, les coordonnées d'associations de patients (SOS Hépatites) et des lignes téléphoniques d'aide (Hépatites info service) seront fournies. Les techniques d'injection d'interféron peuvent être enseignées au cours d'une consultation d'éducation thérapeutique si le patient le souhaite. L'intérêt de ces consultations infirmières d'éducation thérapeutique et d'accompagnement sur l'observance et la réponse virologique soutenue a été démontré dans la mono-infection VHC.

## ***Modalités de traitement et résultats attendus***

### *Hépatite C aiguë*

La nécessité de traiter une hépatite C aiguë chez un patient 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<sup>e</sup> 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 %, inférieure à celle observée chez les patients mono-infectés par le VHC [30, 31, 32].

La durée du traitement varie entre 24 et 48 semaines (AIII) et dépend de la réponse virologique sous traitement. Cela est confirmé par une étude européenne récente qui montre que la réponse virologique soutenue (RVS) est fonction de la durée du traitement après l'obtention d'un ARN-VHC indétectable sous traitement. Les patients traités plus de 20 semaines après la disparition de l'ARN-VHC ont une réponse virologique soutenue de 96 % contre 20 % chez ceux traités moins de 20 semaines après la disparition de l'ARN-VHC [33].

### *Hépatite C chronique*

Le traitement des hépatites chroniques chez les patients co-infectés repose sur l'utilisation d'interféron pégylé et de ribavirine [20, 34, 35, 36] (A1a). Une réponse virologique soutenue (RVS) comprise entre 27 % [11] et 40 % est obtenue avec 48 semaines d'interféron pégylé associé à la ribavirine. Chez les patients infectés par un génotype 1, la RVS est plus réduite : 15 % à 29 % dans les premiers essais. 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 anti-VHC pour intolérance sont plus fréquents.

La posologie recommandée d'interféron pégylé est de 1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{sem}$  de Viraferonpeg® ou 180  $\mu\text{g}/\text{sem}$  de Pegasys® (A1a). Chez les patients co-infectés, il n'y a pas de différence d'efficacité démontrée entre les deux interférons pégylés [37]. En ce qui concerne la ribavirine, la dose utilisée dans les essais cliniques était insuffisante (800 mg/j), notamment pour les patients infectés par un génotype 1 ou 4. Les résultats de l'étude PRESCO dans laquelle la ribavirine est utilisée à des doses de 1000 à 1200 mg/j ( $<$  ou  $>$  75 kg) montrent une RVS de 35 % en cas de génotype 1/4 et de 71 % en cas de génotypes 2/3 [38]. Par contre, l'utilisation de très forte dose de ribavirine ( $\geq$  2000 mg/j) ne semble pas augmenter la réponse virologique rapide à la semaine 4 [39].

L'intérêt de l'adaptation de la dose de ribavirine, en fonction de sa concentration plasmatique mesurée après 4 semaines de traitement, a été démontré dans plusieurs études chez les patients mono-infectés [40, 41]. Une concentration  $>$  2 mg/L est associée à la RVS. Une étude montre aussi la bonne valeur prédictive pour la RVS de l'étude de l'aire sous la courbe de la concentration de ribavirine lors de la première administration de ribavirine [42]. Chez les patients co-infectés VIH-VHC, deux études montrent des résultats similaires avec une concentration seuil de 1600 ng/mL et de 2300 ng/mL après 4 et 12 semaines de traitement [43, 44] (AIIb).

Le maintien des doses optimales d'interféron et 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 encadré ci-dessous). Le seuil de prescription a été fixé à 10 g/dL d'hémoglobine dans la mono-infection VHC mais ce seuil devrait être à 11 g/dL chez les patients co-infectés VIH-VHC, surtout si la cinétique de décroissance de l'hémoglobine est rapide. Par ailleurs, l'utilisation de GCSF en cas de neutropénie sévère permet de maintenir la dose d'interféron pégylé.

*Durée de traitement*

La durée recommandée de traitement était de 48 semaines, quels que soient le génotype ou la charge virale initiale (AIIa). Chez les patients co-infectés de génotype 2 ou 3, les études montrent globalement une diminution de la réponse virologique soutenue avec des traitements de 24 semaines, sauf situation particulière (voir figure 3). Chez les patients de génotype 1, l'intérêt d'un traitement prolongé de 72 semaines est suggéré par l'étude PRESCO [38] 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.

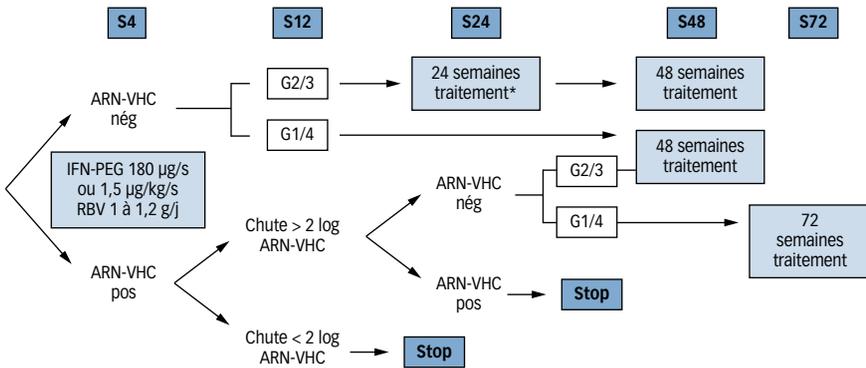
Les mesures de la charge virale VHC par une technique identique et sensible sont un élément fondamental pour évaluer la réponse thérapeutique et adapter la durée du traitement. Elles doivent être réalisées le jour du début du traitement, puis aux semaines 4, 12, 24, puis tous les 3 mois jusqu'à la fin du traitement et 3 et 6 mois après (AIIa).

L'évaluation de la charge virale à S4 a une bonne valeur prédictive positive de réponse. Elle permet d'individualiser un petit groupe de patients ayant une disparition de leur ARN du VHC avec les tests les plus sensibles. Cette indétectabilité a une valeur prédictive positive de réponse virologique soutenue de 85 %.

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 S12, la probabilité d'obtenir une RVS 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).

La valeur prédictive de la réponse virologique rapide (RVR) (S4) et de la réponse virologique précoce (S12) a abouti au concept de durée de traitement adaptée à la réponse virologique per thérapeutique [45]. La figure 3 résume ces recommandations [46].

**Figure 3. Durée de traitement anti-VHC chez les patients co-infectés VIH-VHC, en fonction de la réponse virologique per thérapeutique**



\* Chez les patients avec une charge virale initiale basse et une fibrose minime  
 IFN-PEG : interféron pégylé ; RBV : ribavirine

L'amélioration des connaissances et des pratiques incluant l'analyse des cinétiques virales précoces, l'optimisation des doses (par GcSF, EPO...) et des durées des traitements, a permis d'augmenter le taux de RVS ces cinq dernières années à environ 50 % non seulement dans les essais [38], mais aussi dans la vraie vie [47]. Si ces résultats sont encourageants, ils sont néanmoins assez variables selon les centres et les pratiques, et restent globalement insuffisants particulièrement en matière de traitement des fibroses modérées, de retraitement et de facilitation de l'accès à la greffe hépatique.

Chez les patients ayant une réponse virologique soutenue, définie par la disparition de l'ARN du VHC pendant le traitement et 6 mois après l'arrêt du traitement, un dosage de l'ARN du 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 géotypage de la souche le cas échéant.

L'évaluation de l'atteinte hépatique par PBH ou par des méthodes non invasives (excepté chez les patients cirrhotiques où la fiabilité des méthodes non invasives est moins bonne) 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 et au moins tous les 6 mois, d'une échographie abdominale complétée par un dosage de l'alpha-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 « Échec du traitement »).

### Surveillance

*La surveillance recommandée pendant le traitement comprend au minimum une consultation mensuelle pendant la durée du traitement, et une surveillance biologique (voir tableau 2).*

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'alpha-fœtoprotéine au mieux tous les 3 mois.

En cas de prolongation du traitement au-delà de 48 semaines, la charge virale doit être déterminée tous les 3 mois, en fin de traitement, 3 et 6 mois après l'arrêt du traitement.

**Tableau 2. Surveillance minimale au cours du traitement anti-VHC**

Surveillance	Pré thérapeutique	J0	S2	S4	S8 et tous les mois jusqu'à la fin du trt S48, S72 ou plus	S12 et tous les 3 mois jusqu'à la fin du trt
Examen clinique	x	x		x	x	x
NFS-plaquettes	x	x	x	x	x	x
ASAT, ALAT, $\gamma$ GT	x	x		x	x	x
TSH	X					x
Créatininémie, uricémie	x	x				x
CD4 et charge virale VIH	x	x		x		x
Géotypage VHC	x					
ARN-VHC quantitatif	x	x		x		x
$\beta$ -HCG plasmatiques	x	x				x
Échographie et $\alpha$ FP en cas de cirrhose	x	x				x

*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 % des patients en présentiel et plus d'un quart des patients arrêtent prématurément leur traitement en l'absence de mesures d'accompagnement [20, 34, 35]. 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 optimale du patient, 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) AFSSAPS**

Sous bithérapie VHC, près de 50 % des patients ont une baisse d'au moins 2 g/dL du taux d'hémoglobine en cours de traitement et 10 à 16 % des patients ont une hémoglobine < 10 g/dL [20, 35]. 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 30000 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 p. 296.

Les autres effets indésirables de l'interféron et de la ribavirine et les modalités de leur prise en charge sont présentés en annexe 3 p. 297.

Les réseaux et associations de patients 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.

*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 %). En 2010, les usagers de drogues sont encore insuffisamment pris en charge et traités pour leur hépatite C, ce qui constitue une perte de chances 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 d'infection à VHC (par exemple prélèvements capillaires par test rapide au bout des doigts plus que par les salivettes dont les performances sont moins bonnes en cas de co-infection) 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 relatives à l'hépatite C chez l'usager de drogue ne justifient plus un attentisme de principe, 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 et d'installer un suivi pluridisciplinaire, notamment avec le psychiatre et l'addictologue.

### ***Cas particuliers des insuffisants rénaux et des patients hémophiles***

Chez les patients insuffisants rénaux dialysés, la dose d'interféron pégylé doit être réduite à 135 µg/semaine et la ribavirine doit être démarrée à dose progressive (200 mg/j) et adaptée selon la tolérance hématologique et les dosages plasmatiques de ribavirine en utilisant systématiquement de l'érythropoïétine [48].

Chez les hémophiles, les méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose ont permis une évaluation plus facile des lésions histologiques et ont optimisé les indications de traitement. Les modalités et la surveillance du traitement de l'hépatite C sont identiques à celles des patients co-infectés [49, 50].

## **Cirrhose**

### ***La cirrhose nécessite une prise en charge hépatologique (AIII)***

En présence d'une cirrhose compensée (stade A de Child Pugh) (voir annexe 2 p. 297), 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 bêta-bloquants.

Sous réserve d'une tolérance satisfaisante de la bithérapie par PEG-interféron et ribavirine, et en l'absence d'éradication virale à 24 semaines, un traitement par PEG-interféron seul peut être discuté chez un patient qui présente une réponse biochimique (normalisation ou diminution significative des transaminases) ou par d'autres traitements antifibrosants qui sont en cours d'évaluation.

En présence d'une cirrhose décompensée avec insuffisance hépatique (ascite, TP < 50 %, hyperbilirubinémie conjuguée > 50 µmol/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 si l'infection par le VIH est bien contrôlée (charge virale VIH indétectable, CD4 > 100/mm<sup>3</sup>) et s'il n'y a pas d'autres facteurs de comorbidité. 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 % contre 92 % chez les patients mono-infectés. Les difficultés principales sont :

- la récurrence virale constante (et plus sévère) sur le greffon comme chez les mono-infectés ;
- une toxicité mitochondriale fréquente sur le greffon ;
- les interactions pharmacologiques entre le traitement antirétroviral et les immunosuppresseurs (dosages plasmatiques justifiés) ;
- la discussion trop tardive de la transplantation (un tiers des candidats meurent en attente de greffon) expliquant le nombre insuffisant de transplantations [51]. Il est donc fondamental d'adresser précocement au centre de transplantation les patients cirrhotiques avant la première décompensation (AIIb).

### ***Prise en charge des patients en échec d'un premier traitement anti-VHC***

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 2<sup>e</sup> 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 des nouveaux médicaments anti-VHC chez les co-infectés (voir ci-dessous), il est raisonnable de proposer 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 12<sup>e</sup> semaine ou n'est pas devenue indétectable à la 24<sup>e</sup> semaine. 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 RVS.

### ***Patients « rechuteurs »***

La fréquence de la rechute chez les patients co-infectés est de l'ordre de 20 % : 33 % chez les patients de génotype 1, 18 % chez les patients de génotype 2 ou 3 et 21 % chez les patients de génotype 4 [52]. Les facteurs prédictifs de rechute sont une charge virale VHC initiale élevée, l'absence de réponse virologique rapide à S4, une fibrose extensive ou une cirrhose, un âge supérieur à 40 ans et une concentration plasmatique de la ribavirine < 2,5 µg/mL [53]. Ces patients pourraient peut-être 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 2010, compte tenu du taux relativement faible de RVS dans le cadre de la co-infection, notamment chez les patients de génotype 1 ou 4 et de la vitesse de progression de la fibrose plus rapide chez ces patients [54], 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 nouveaux médicaments anti-VHC dans des essais de phase IIb, qui sont encore malheureusement trop peu nombreux, et réalisés trop tardivement dans le développement des molécules.

### ***Perspectives et nouveaux traitements***

Les résultats obtenus chez les patients mono-infectés avec les nouveaux interférons (interféron lambda), les nouveaux inhibiteurs de protéase (boceprévir, télaprévir, BI 2011335, ITMN191/R7227, MK7009, TMC 435, narlaprévir), les nouveaux inhibiteurs de la polymérase, qu'ils soient nucléosidiques (R7128 et PSI 7977) ou non nucléosidiques (fili-buvir, GS9190, 1N1598, BI201127), les inhibiteurs de la NS5A (BMS 790052) ou encore les inhibiteurs de la cyclophylane semblent encourageants dans les études de phase II chez les patients naïfs avec une augmentation de la RVS de plus de 20 % [55, 56] et chez les patients non répondeurs (télaprévir et BI2011335) avec une RVS proche de 50 % contre 14 % pour un retraitement par bithérapie [57].

Les résultats des études de phase II et de phase III pour le boceprévir et le télaprévir montrent que ces molécules ne seront utilisées, dans un premier temps, qu'en association avec l'interféron et la ribavirine, afin de limiter le risque d'échappements virologiques. Des essais thérapeutiques sont en cours chez les patients co-infectés naïfs et permettront d'étudier les interactions avec les antirétroviraux.

## 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 % 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 % des patients infectés par le VIH.

La prévalence de l'infection chronique par le VHB (Ag HBS+ ou ADN-VHB+) est estimée à 7 % 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 préC 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 % en cours de suivi [58, 59]. Les patients infectés par le VIH sont également majoritairement infectés par un VHB « sauvage » [59], les mutants préC pouvant être associés à des lésions hépatiques plus sévères. Le génotypage VHB n'est encore que trop rarement réalisé [59], malgré des différences d'évolution sérologique, histologique et clinique ainsi que de réponse à l'interféron selon les génotypes. Le génotype A est prédominant en France et retrouvé chez près de 70 % des patients co-infectés VIH-VHB [60].

La co-infection ou la surinfection par le virus de l'hépatite delta ne sont pas recherchées dans près de 20 % des cas alors que le VHD est un facteur d'aggravation de l'hépatite B chronique. Lorsque la recherche est effectuée, de 6 % à 12 % des patients ont une sérologie delta positive. De même, près de 15 % des patients co-infectés VIH-VHB ont une sérologie VHC positive (soit 1,6 % de l'ensemble des patients infectés par le VIH) [58].

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 contaminations par le VHB se situerait entre 1 et 2/100 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 reste insuffisant malgré l'utilisation plus fréquente des techniques non invasives. Ainsi, 65 % des patients co-infectés VIH-VHB ont eu une évaluation histologique en 2008 (dont 33 % par biopsie hépatique), alors qu'ils sont 92 % à bénéficier d'un traitement actif contre le VHB (essentiellement dans le cadre d'un traitement antirétroviral).

L'ensemble de ces éléments plaide 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 ont été réalisés ou 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 [61, 62, 63, 64].

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) [65]. 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 lymphocytes CD4 bas et la persistance de l'Ag HBe sont des facteurs 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 [60].

### *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 VHB sur la progression de l'infection par le VIH, par contre elle semble augmenter la mortalité globale [66].

### *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 antirétroviraux ou des traitements prophylactiques des infections opportunistes;
- syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS) sous antirétroviraux, lorsque le taux de CD4 est < 200/mm<sup>3</sup> 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) (AII);
- clairance immune du VHB (avec séroconversion HBe et plus rarement HBs) liée à un traitement anti-VHB ou à une reconstitution immune sous antirétroviraux;
- apparition de mutants résistants aux analogues nucléos(i)tidiques anti-VHB ou à l'arrêt de molécules actives contre le VHB 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 antidelta 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 du 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 du 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 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 répliquations 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 faut effectuer un dosage d'ADN du VHB afin d'éliminer une infection occulte à VHB qui serait 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 du 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 % des sujets infectés par le VIH), VIH-VHB-VHC (0,6 à 50 % 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, d'être sous-déjàpistées 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 (> 2000 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 (Fibrotest®, Fibromètre®, Hepascore et score de Zeng) [67] et de l'élastométrie ultrasonore impulsionnelle [68] (Fibroscan) est superposable à celle proposée pour le VHC. Une échographie abdominale et un dosage de l'alpha-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 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 % des patients infectés par le VHB et encore plus rarement chez les patients co-infectés. Un objectif plus réaliste est d'obtenir une suppression efficace et durable de l'ADN du 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 répliquon virale. Chez le patient mono-infecté par le VHB, le traitement est indiqué lorsque l'ADN-VHB est > 2000 UI/mL et/ou s'il existe une élévation des ALAT (non indispensable) en présence de preuves histologiques de maladie active et/ou avancée (fibrose septale F2; ou F1 associée à des signes d'activité importante s A2) (AI) [69]. Cependant, chez le patient co-infecté, les traitements sont institués plus largement compte tenu d'une mortalité plus élevée des patients co-infectés VIH-VHB par rapport aux patients mono-infectés VIH [70], même en l'absence de répliquon VIH, mais aussi des indications à démarrer de plus en plus

précocement le traitement anti-VIH sachant que certaines molécules anti-VIH ont une activité contre le VHB [71] (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 et aboutit rarement à une séroconversion HBs, seule garante 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 % des patients Ag HBe+ et une réponse combinée (ALAT normale et ADN-VHB < 20000 cp/mL ou 400 cp/mL) chez 36 ou 15 % des patients Ag HBe négatifs.

Chez les patients co-infectés VIH-VHB, le traitement antirétroviral est actuellement débuté plus précocement avec la possibilité d'utiliser des molécules ayant une action anti-VIH et anti-VHB. L'interféron n'est donc que très rarement indiqué. En l'absence de traitement anti-VIH, l'interféron peut être une option intéressante 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. La durée de traitement est de 48 semaines, quel que soit le statut HBe. L'intérêt des stratégies associant l'interféron pégylé aux nucléotides et en particulier le ténofovir est en cours d'évaluation [72] (étude ANRS HB01 EMVPEP).

### ***Les analogues nucléosidiques***

#### ***LAMIVUDINE ET EMTRICITABINE***

Ce sont deux INTI largement utilisés dans l'infection par le VIH et actifs sur le VHB. La lamivudine (Épivir®) a pour avantages 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 % par an et 70 à 80 % 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 [73]. Il doit donc être évité. L'usage de 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 [74]. L'emtricitabine (Emtriva®) (200 mg/j) est un médicament 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.

#### ***TELBIVUDINE***

Chez le patient mono-infecté par le VHB, la telbivudine (Sebivo® 600 mg/jour) a une efficacité significativement supérieure à la lamivudine notamment en termes de réponse virologique et biochimique [75, 76]. Cependant, le taux de résistance à ce médicament est assez élevé : 18 % de résistance chez les patients Ag HBe positifs et 7 % chez les patients Ag HBe négatifs après deux ans de traitement. Cette résistance qui confère également une baisse de sensibilité à la lamivudine doit conduire à utiliser cette molécule en association avec l'analogue nucléotidique pour lequel il n'y a pas de résistance croisée. La telbivudine ne semblait pas avoir d'action anti-VIH, mais des observations cliniques ont récemment fait état d'une activité anti-VIH de cette molécule [77]. Ces observations restent rares et doivent être confirmées [78]. Ainsi, chez les patients co-infectés VIH-VHB, la place de la telbivudine reste à être précisée notamment en l'absence d'indication d'un traitement contre le VIH.

### *L'entécavir*

L'entécavir (Baraclude®) est un analogue de la guanosine. Chez les patients mono-infectés par le VHB, l'entécavir a montré une efficacité supérieure à la lamivudine chez les patients Ag HBe+ et Ag HBe négatifs [79, 80]. Ce médicament est bien toléré. Chez les patients naïfs de lamivudine, l'incidence des mutations de résistance à l'entécavir est très faible (1 % à 4 ans). En revanche, l'incidence des mutations de résistance est plus importante chez les patients résistants à la lamivudine (supérieure à 50 % à 5 ans).

L'entécavir était considéré comme une option intéressante chez les patients co-infectés VIH-VHB en l'absence d'indication de traitement antirétroviral, situation de plus en plus rare. 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 [81]. L'activité anti-VIH de l'entécavir a également été mise en évidence *in vitro* [82]. 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.

### *Les analogues nucléotidiques*

#### *L'ADÉFOVIR*

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 dose de 10 mg/j. 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. Toutefois, on constate, dans cette situation, une réponse virologique insuffisante chez 8 à 15 % des patients [83, 84]. Enfin, la résistance à l'adéfovir atteint 15 à 29 % à 5 ans [85]. 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 [86]. 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, situation de plus en plus rare, 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. Cette attitude est cependant controversée à cause du risque théorique d'induire des mutations de résistance du VIH avec l'adéfovir, non confirmé pour le moment [87], ou avec la telbivudine [77].

#### *LE TÉNOFOVIR*

Le ténofovir (Viread®) est un analogue nucléotidique proche de l'adéfovir, utilisé comme antirétroviral. L'efficacité du ténofovir dans le traitement de l'hépatite B chronique 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 positifs, Ag HBe négatifs, 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 [88, 89]. Chez les patients dont le virus B est résistant à la lamivudine, le ténofovir a une efficacité supérieure à l'adéfovir [84, 90]. L'efficacité du ténofovir pourrait être légèrement diminuée (*in vitro*) en cas de résistance à l'adéfovir sans que cela semble nuire à long terme à son efficacité clinique. À ce jour, aucune mutation associée à une résistance au ténofovir n'a été décrite [91]. 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, 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®).

### 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 :

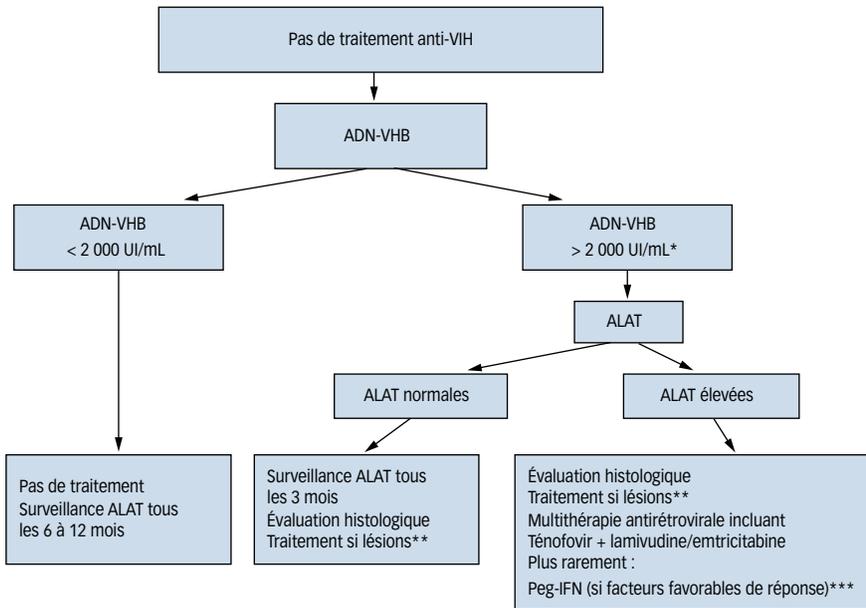
- le niveau d'ADN-VHB sérique > 2000 UI/mL
- l'élévation des ALT
- les lésions histologiques hépatiques  $\geq$  A2 et  $\geq$  F2

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). Cette situation est de plus en plus rare et en cas d'indication de traitement VHB, il est actuellement proposé d'instituer une multithérapie anti-VIH comprenant du ténofovir associé à la lamivudine ou à l'emtricitabine;
- la présence éventuelle d'une cirrhose.

Les figures 4 et 5 résument la stratégie thérapeutique de l'infection par le VHB chez les patients infectés par le VIH [92].

**Figure 4. Stratégie thérapeutique chez les patients sans indication de traitement anti-VIH (voir chapitre «Traitement»)**

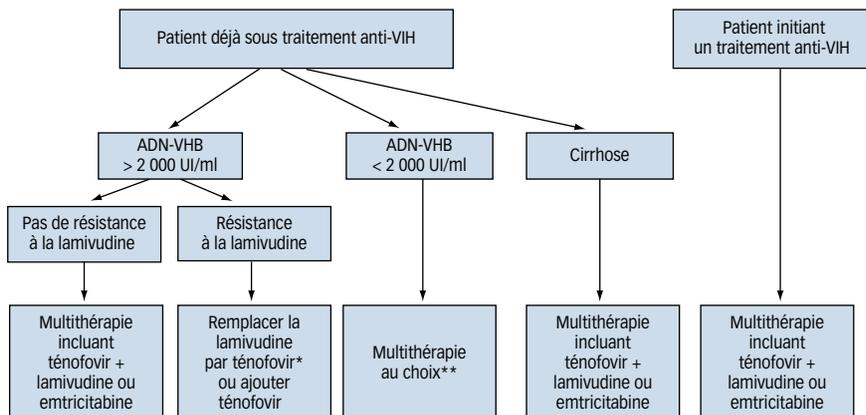


\* Il a été démontré que le taux d'ADN-VHB était corrélé au risque de progression vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

\*\* Métavir  $\geq$  A2 et/ou F2.

\*\*\* La durée de traitement est de 48 semaines pour le Peg-IFN et les analogues nucléos(t)idiques peuvent être interrompus 6 mois après la séroconversion HBs et/ou HBe.

Figure 5. Stratégie thérapeutique chez les patients ayant une double indication VIH-VHB



\* Si cela est faisable et approprié au maintien du contrôle de la réplication VIH.

\*\* Certains experts conseillent d'inclure systématiquement ténofovir + emtricitabine ou 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, de même qu'une évaluation de la tolérance rénale (clairance de la créatinine, phosphorémie, protéinurie et glycosurie). Cette surveillance rénale est essentielle pour adapter précocement la posologie des analogues en fonction de la clairance de la créatinine (tableau 3). Chez les patients sous ténofovir, la baisse de la clairance de la créatinine doit conduire rapidement, dans un premier temps, à adapter la posologie et le rythme d'administration en fonction de la clairance de la créatinine, mais, si cela est insuffisant et si l'arrêt du traitement s'impose (situation très rare), il faut remplacer le ténofovir en tenant compte de l'historique des traitements anti-VHB et de l'existence de mutations antérieures à la lamivudine ou à l'emtricitabine. En l'absence de mutations de résistance à la lamivudine ou à l'emtricitabine, l'administration d'entécavir est possible, mais en présence de mutations à la lamivudine ou à l'emtricitabine l'administration d'entécavir n'est pas recommandée en raison du risque élevé de développer rapidement des mutations de résistance.

Tableau 3. Adaptation de la posologie et du rythme d'administration des analogues nucléos(t)idiques en fonction de la clairance de la créatinine selon les RCP

	Clairance de la créatinine (mL/min)				
	> 50	30-49	10-29	< 10	Hémodialyse
Adéfovir	10 mg/j	10 mg/2j	10 mg/3j	-	10 mg/7j*
Ténofovir	245 mg/j	245 mg/2j	245 mg/3-4j	-	245 mg/7j*
Lamivudine (LAM)	100 mg/j	50 mg/j**	15-29 25 mg/j**	5-14 15 mg/j**	<5 10 mg/j**
Telbivudine	600 mg/j	600 mg/2j	600 mg/3j		600 mg/7j*
Entécavir	Naïf	0,5 mg/j	0,25 mg/j**	0,15 mg/j**	0,05 mg/j***
	Lam-R	1 mg/j	0,5 mg/j**	0,3 mg/j**	0,1 mg/j***

\*Après dialyse. \*\* Solution buvable.

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 HBe (Ag et Ac) n'est pas utile chez les porteurs d'un virus mutant «précoce». La recherche de l'Ag HBS doit être faite régulièrement (tous les 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  $\log_{10}$  de la charge virale. Dans cette situation, la détermination de la séquence du gène codant la polymérase virale peut être justifiée. L'identification de mutations de 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 4).

**Tableau 4. Sensibilité ou résistance du VHB aux analogues nucléosi(tid)iques en fonction des mutations présentes**

Sensibilité de la souche aux molécules disponibles						
Résistance/ Mutations associées	Lamivudine	Telbivudine	Entécavir	Adéfovir	Ténofovir	Traitement suggéré
<b>Lamivudine</b>						
rtM204V +/- rtL180M rtM204I +/- rtL180M (avec ou sans mutations compensatoires)	R	R	I	S	S	Ajout de ténofovir (ou adéfovir)
<b>Telbivudine</b>						
rtM204I	R	R	I	S	S	Ajout de ténofovir (ou adéfovir)
<b>Entécavir</b>						
rtL80M +/- rtM204V + au moins une mutation en rtT184; rtS202 ou rtM250	R	R	R	S	S	Ajout de ténofovir (ou adéfovir)
<b>Adéfovir</b>						
rtA181V/T etNN236T	S/I S	S/I S	S S	R R	S* S*	Ténofovir + lamivudine (ou FTC) (considérer également entécavir) Ténofovir + lamivudine (ou FTC) ou telbivudine (considérer également entécavir)

S : sensible. R : résistant. I : résistance de faible niveau. S\* : la sensibilité au ténofovir des souches résistantes à l'adéfovir pourrait être réduite.

## Vaccinations

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  $< 500/\text{mm}^3$ . Après vaccination, le titre des anticorps anti-HBs doit être déterminé. L'essai ANRS HB 03 VIHAC-B comparant l'immunogénicité et la tolérance de 3 schémas vaccinaux chez 523 patients VIH ayant des CD4  $> 200/\text{mm}^3$  montre que le schéma renforcé (4 injections) par voie IM donne de meilleurs résultats un mois après la dernière injection (tableau 5).

Tableau 5. Proportion de patients répondeurs selon le schéma vaccinal

	Ac anti-HBs > 10 mUI/mL	Ac anti-HBs > 100 mUI/mL
20 µg IM : M0, M1, M6	65 %	40 %
40 µg IM : M0, M1, M2, M6	82 %	72 %
4 µg ID : M0, M1, M2, M6	77 %	59 %

La tolérance est comparable entre les 3 bras. Les facteurs prédictifs de mauvaise réponse à la vaccination sont : le sexe masculin, l'âge > 43 ans, une charge virale VIH détectable et la consommation de tabac. Ce schéma vaccinal renforcé doit être proposé devant de mauvais facteurs prédictifs de réponse.

Par ailleurs toute personne de la famille ou vivant dans l'entourage d'un patient infecté par le VHB doit être dépistée et vaccinée contre le VHB si besoin.

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 lymphocytes CD4 sont < 200/mm<sup>3</sup> (voir chapitre «Suivi»).

## Infection VIH et hépatite E

L'hépatite E est classiquement décrite comme une infection aiguë dont l'histoire naturelle s'apparente à celle de l'hépatite A. Exceptionnellement, des formes prolongées ont été décrites chez des personnes immunodéprimées, principalement à la suite des traitements immunosuppresseurs pour greffe d'organe. L'évolution s'apparente alors à celle d'une hépatite chronique pouvant conduire rapidement à une cirrhose. Cette situation a été récemment décrite chez un patient infecté par le VIH avec un taux faible de CD4 [93]. Bien que la transmission interhumaine soit moins importante que celle du VHA, il faut savoir rechercher l'hépatite E devant une cytolysse non expliquée, aiguë ou persistante [94].

Le diagnostic de l'hépatite E repose sur les tests sérologiques (IgM anti-VHE lors de la phase aiguë) et la recherche du génome viral (ARN VHE) dans le plasma et/ou les selles, cette analyse étant particulièrement utile en cas d'immunodépression du fait d'une mauvaise performance des tests sérologiques dans cette situation.

## 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 au 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 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 [95]. L'incarcération peut être une occasion 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 (voir chapitres « Conditions de vie » et « Organisation des soins »).

### **Prise en charge des effets indésirables**

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.

## **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.
- Il faut évaluer l'activité et la fibrose hépatiques chez tous les patients co-infectés.
- L'évaluation de l'atteinte hépatique par les méthodes diagnostiques non invasives de la fibrose simplifie la prise en charge des patients en diminuant le nombre de PBH.
- 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 % 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 :
  - 1) les patients non immunisés, y compris revacciner les personnes non répondeuses à un premier protocole vaccinal (AIIa),
  - 2) les personnes de la famille ou de l'entourage d'un patient porteur du VHB, après dépistage,

3) et de s'assurer de l'existence d'une séroprotection un mois après la dernière injection ;

- de vacciner contre l'hépatite A les patients co-infectés par le VHC ou le VHB (AIIa) ;
- d'évaluer l'activité 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 comorbidités associées, une biopsie hépatique doit être envisagée (BIIa) ;
- de ne pas retarder l'instauration d'un traitement antirétroviral qui doit intégrer les particularités d'un éventuel traitement de l'hépatite ;
- de décider de l'indication et des modalités 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 (selon la rapidité de disparition de la charge virale) si l'ARN du 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 au moins 48 semaines (AIIa). Un traitement sur une période plus longue est à envisager en fonction de la réponse virologique précoce ;
- de contre-indiquer la didanosine et la stavudine, de déconseiller l'utilisation de la zidovudine 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 s'appuyant sur les dosages sériques de ribavirine et en ayant recours aux facteurs de croissance en cas de neutropénie (AIII), et/ou d'anémie (< 11 g/dL) (AIIa) ;
- d'évaluer la réponse virale du VHC à 4 et 12 semaines de traitement et d'arrêter le traitement en l'absence d'une baisse significative (> 2 log) de la virémie à 12 semaines chez les patients ayant une fibrose minime ou modérée (AIIa), et inversement de prolonger la durée du traitement au-delà de 48 semaines si la virémie à S12 est encore détectable et si elle est indétectable à S24 ;
- de reconsidérer les possibilités de retraitement par interféron pégylé et 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 antidelta chez tout porteur de l'Ag HBs (AIII) et de répéter cette recherche en cas de facteur de risque connu ;
- de considérer plus précocement l'initiation du traitement anti-VIH avec une trithérapie comportant deux antirétroviraux actifs sur le VHB (AIII), qu'il y ait ou non une indication pour l'hépatite B chronique ;
- de ne pas utiliser la lamivudine, l'emtricitabine ou l'entécavir en monothérapie anti-VHB (AIIa) ;
- de poursuivre et 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 plus d'un log UI/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 si besoin au cours de la détention ;

– de faciliter l'accès à des conseils de prévention et de proposer la vaccination contre l'hépatite B aux séronégatifs ;

– de promouvoir les consultations spécialisées (hépatologie et/ou infectiologie) pour des bilans hépatiques complets et de faciliter l'accès au traitement, quelle que soit la durée de la peine.

## BIBLIOGRAPHIE

- 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.
- 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. *Bull Epidemiol Hebd*, 2005, 23 : 109-112.
- 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.
- 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 : S28-34.
- LEWDEN C, MAY T, ROSENTHAL E et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005 : The « Mortalité 2000 and 2005 » surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008, 48 : 590-598.
- SINGAL AK, ANAND BS. Management of hepatitis C virus infection in HIV/HCV co-infected patients : clinical review. *World J Gastroenterol*, 2009, 15 : 3713-3724.
- SORIANO V, PUOTI M, GARCIA-GASCO P et al. Antiretroviral drugs and liver injury. *Aids*, 2008, 22 : 1-13.
- SULKOWSKI MS. Viral hepatitis and HIV coinfection. *J Hepatol*, 2008, 48 : 353-367.
- 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.
- D'ARMINIO MONFORTE A, COZZI-LEPRI A, CASTAGNA A et al. Risk of developing specific AIDS-defining illnesses in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus with or without liver cirrhosis. *Clin Infect Dis*, 2009, 49 : 612-622.
- THIYAGARAJAN A, GARVEY LJ, PFLUGRAD H et al. Cerebral function tests reveal differences in HIV-infected subjects with and without chronic HCV co-infection. *Clin Microbiol Infect*, 2010.
- 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.
- KELLEHER TB, AFDHAL N. Assessment of liver fibrosis in co-infected patients. *J Hepatol*, 2006, 44 : S126-131.
- FONTAINE H, PETITPREZ K, ROUDOT-THOROUVAL F et al. Guidelines for the diagnosis of uncomplicated cirrhosis *Gastroenterol Clin Biol*, 2007, 31 : 504-509.
- 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.
- CACOUB P, CARRAT F, BEDOSSA P et al. Comparison of non-invasive liver fibrosis biomarkers in HIV/HCV co-infected patients : the fibrovis study – ANRS HC02. *J Hepatol*, 2008, 48 : 765-773.
- 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, 15 (6) : 427-433.
- PINEDA JA, RECIO E, CAMACHO A et al. Liver stiffness as a predictor of esophageal varices requiring therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients with cirrhosis. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 51 : 445-449.
- BRAU N, SALVATORE M, RIOS-BEDOYA CF et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfecting patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol*, 2006, 44 : 47-55.

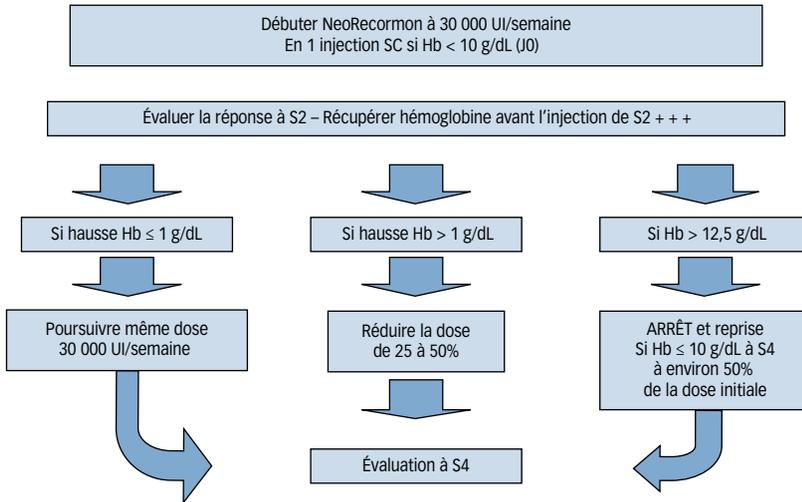
20. CARRAT F, BANI-SADR F, POL S et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients : a randomized controlled trial. *Jama*, 2004, 292 : 2839-2848.
21. BANI-SADR F, DENOEUDE L, MORAND P et al. Early virologic failure in HIV-coinfected hepatitis C patients treated with the peginterferon-ribavirin combination : does abacavir play a role? *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007, 45 : 123-125.
22. CACOUB P, CARRAT F, BEDOSSA P et al. Insulin resistance impairs sustained virological response rate to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients : HOMAVIC-ANRS HC02 Study. *Antivir Ther*, 2009, 14 : 839-845.
23. DONATO C, CINGOLANI A, PINNETTI C et al. Insulin resistance and HCV virologic response to peg-interferons (Peg-IFN) with ribavirin (RBV) in HIV/HCV co-infected patients. *J Hepatol*, 2010, 52 : 306-307.
24. CESARI M, CARAMMA I, ANTINORI S et al. Impact of hyperglycaemia and cholesterol levels on the outcome of hepatitis C virus (HCV) treatment in HIV/HCV-coinfected patients. *HIV Med*, 2009, 10 : 580-585.
25. THOMAS DL, THIO CL, MARTIN MP et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*, 2009, 461 : 798-801.
26. THOMPSON AJ, MUIR AJ, SULKOWSKI MS et al. IL28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pre-treatment predictor of SVR in HCV-1 patients. *Gastroenterology*, 2010.
27. RALLON NI, NAGGIE S, BENITO JM et al. Association of a single nucleotide polymorphism near the interleukin-28B gene with response to hepatitis C therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *AIDS*, 2010, 24 : F23-29.
28. PETTA S, CAMMA C, SCAZZONE C et al. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2010, 51 : 1158-1167.
29. ABU MOUCH S, FIREMAN Z, JARCHOVSKY J et al. Vitamin D supplement improves SVR in chronic hepatitis C (genotype 1) naive patients treated with PEG-interferon and ribavirin. *Abstract. J Hepatol*, 2010, 52 (suppl 1) : S26.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. VOGEL M, DOMINGUEZ S, BHAGANI S et al. Treatment of acute HCV infection in HIV-positive patients : experience from a multicentre European cohort. *Antivir Ther*, 2010, 15 : 267-279.
34. 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 : 451-459.
35. TORRIANI FJ, RODRIGUEZ-TORRES M, ROCKSTROH JK 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.
36. 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 : F27-36.
37. LAGUNO M, CIFUENTES C, MURILLAS J et al. Randomized trial comparing pegylated interferon alpha-2b versus pegylated interferon alpha-2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. *Hepatology*, 2009, 49 : 22-31.
38. 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.
39. VISPO E, LABARGA P, GUARDIOLA JM et al. Preemptive erythropoietin plus high ribavirin doses to increase rapid virological responses in HIV patients treated for chronic hepatitis C. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2010, 26 : 419-424.
40. MAYNARD M, PRADAT P, GAGNIEU MC et al. Prediction of sustained virological response by ribavirin plasma concentration at week 4 of therapy in hepatitis C virus genotype 1 patients. *Antivir Ther*, 2008, 13 : 607-611.
41. Pedersen C, Alsio A, Lagging M et al. Ribavirin plasma concentration is a predictor of sustained virological response in patients treated for chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection. *J Viral Hepat*, 2010.
42. LOUSTAUD-RATTI V, ALAIN S, ROUSSEAU A et al. Ribavirin exposure after the first dose is predictive of sustained virological response in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2008, 47 : 1453-1461.

43. AGUILAR MARUCCO D, GONZALEZ DE REQUENA D, BONORA S et al. The use of trough ribavirin concentration to predict sustained virological response and haematological toxicity in HIV/HCV-co-infected patients treated with ribavirin and pegylated interferon. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 61 : 919-924.
44. NICOT F, LEGRAND-ABRAVANEL F, LAFONT T et al. Serum concentrations of ribavirin and pegylated interferon and viral responses in patients infected with HIV and HCV. *J Med Virol*, 2008, 80 : 1523-1529.
45. VAN DEN EYNDE E, CRESPO M, ESTEBAN JI et al. Response-guided therapy for chronic hepatitis C virus infection in patients coinfecting with HIV : a pilot trial. *Clin Infect Dis*, 2009, 48 : 1152-1159.
46. SORIANO V, PUOTI M, SULKOWSKI M et al. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus : 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS*, 2007, 21 : 1073-1089.
47. PIROTH L, MARTHA B, MINELLO A et al. Treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients : from clinical trials to field practice. *Scand J Infect Dis*, 2008, 40 : 561-564.
48. CARRIERO D, FABRIZI F, URIEL AJ et al. Treatment of dialysis patients with chronic hepatitis C using pegylated interferon and low-dose ribavirin. *Int J Artif Organs*, 2008, 31 : 295-302.
49. MANCUSO ME, RUMI MG, AGHEMO A et al. Hepatitis C virus/human immunodeficiency virus coinfection in hemophiliacs : high rates of sustained virologic response to pegylated interferon and ribavirin therapy. *J Thromb Haemost*, 2009, 7 : 1997-2005.
50. PATEL H, HEATHCOTE EJ. When to treat and the benefits of treating hepatitis C in patients with haemophilia. *Haemophilia*, 2009, 15 : 20-32.
51. 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.
52. NUNEZ M, MARINO A, MIRALLES C et al. Baseline serum hepatitis C virus (HCV) RNA level and response at week 4 are the best predictors of relapse after treatment with pegylated interferon plus ribavirin in HIV/HCV-coinfecting patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007, 45 : 439-444.
53. MORELLO J, SORIANO V, BARREIRO P et al. Plasma ribavirin trough concentrations at week 4 predict hepatitis C virus (HCV) relapse in HIV-HCV-coinfecting patients treated for chronic hepatitis C. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54 : 1647-1649.
54. 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.
55. McHUTCHISON JG, EVERSON GT, GORDON SC et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, 2009, 360 : 1827-1838.
56. HEZODE C, FORESTIER N, DUSHEIKO G et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med*, 2009, 360 : 1839-1850.
57. McHUTCHISON JG, MANN S, MUIR AJ et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med*, 2010, 362 : 1292-1303.
58. 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 : 109-112.
59. PIROTH L, SENE 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.
60. 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.
61. SORIANO V, BARREIRO P, NUNEZ M. Management of chronic hepatitis B and C in HIV-coinfecting patients. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 57 (5) : 815-818.
62. NUNEZ M, SORIANO V. Management of patients co-infected with hepatitis B virus and HIV. *Lancet Infect Dis*, 2005, 5 : 374-382.
63. 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.
64. DIETERICH DT. Special considerations and treatment of patients with HBV-HIV coinfection. *Antivir Ther*, 2007, 12 Suppl 3 : H43-51.
65. 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.
66. NIKOLOPOULOS GK, PARASKEVIS D, HATZITHEODOROU E et al. Impact of hepatitis B virus infection on the progression of AIDS and mortality in HIV-infected individuals : a cohort study and meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2009, 48 : 1763-1771.
67. BOTTERO J, LACOMBE K, GUECHOT J et al. Performance of 11 biomarkers for liver fibrosis assessment in HIV/HBV co-infected patients. *J Hepatol*, 2009, 50 : 1074-1083.
68. MAILHES P, PRADAT P, CHEVALLIER M et al. Proficiency of transient elastography compared to liver biopsy for the assessment of fibrosis in HIV/HBV-coinfecting patients. *J Viral Hepat*, 2010.

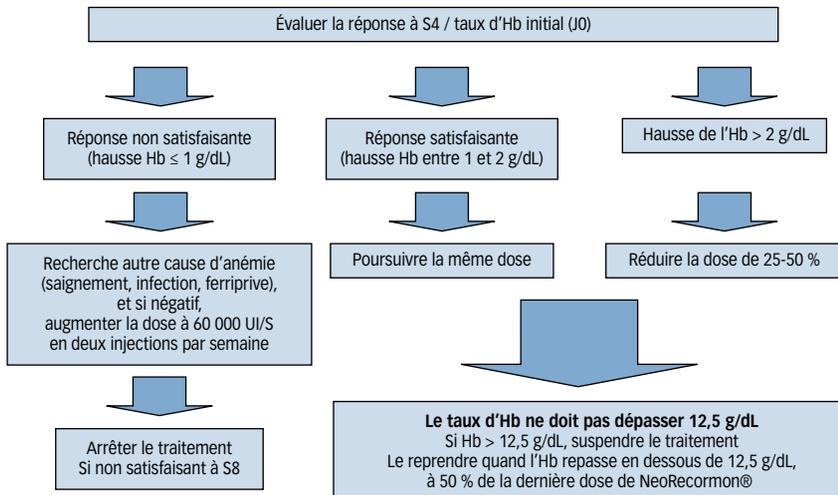
69. European Association For The Study Of The L. EASL Clinical Practice Guidelines : management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 2009, 50 : 227-242.
70. HOFFMANN CJ, SEABERG EC, YOUNG S et al. Hepatitis B and long-term HIV outcomes in coinfecting HAART recipients. *AIDS*, 2009, 23 : 1881-1889.
71. LACOMBE K, BOTTERO J, LEMOINE M et al. HIV/hepatitis B virus co-infection : current challenges and new strategies. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65 : 10-17.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. LOW E, COX A, ATKINS M et al. Telbivudine has activity against HIV-1. *AIDS*, 2009, 23 : 546-547.
78. LIN K, KARWOWSKA S, LAM E et al. Telbivudine exhibits no inhibitory activity against HIV-1 clinical isolates in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54 : 2670-2673.
79. CHANG TT, GISH RG, DE MAN R et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2006, 354 : 1001-1010.
80. LAI CL, SHOUVAL D, LOK AS et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2006, 354 : 1011-1020.
81. 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.
82. DOMAOL 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.
83. 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.
84. 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 : 1421-5.
85. LOCARNINI S. Molecular virology and the development of resistant mutants : implications for therapy. *Semin Liver Dis*, 2005, 25 Suppl 1 : 9-19.
86. LACOMBE K, GOZLAN J, BOYD A et al. Comparison of the antiviral activity of adefovir and tenofovir on hepatitis B virus in HIV-HBV-coinfecting patients. *Antivir Ther*, 2008, 13 : 705-713.
87. DELAUGERRE C, MARCELIN AG, THIBAULT V et al. Human immunodeficiency virus (HIV) type 1 reverse transcriptase resistance mutations in hepatitis B virus (HBV)-HIV-coinfecting patients treated for HBV chronic infection once daily with 10 milligrams of adefovir dipivoxil combined with lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46 : 1586-1588.
88. 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.
89. 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.
90. SCHILDGEN O, SCHEWE CK et al. Successful therapy of hepatitis B with tenofovir in HIV infected patients failing previous adefovir and lamivudine treatment. *AIDS*, 2004, 18 : 2325-2327.
91. SHELDON J, CAMINO N, RODES B et al. Selection of hepatitis B virus polymerase mutations in HIV-coinfecting patients treated with tenofovir. *Antivir Ther*, 2005, 10 : 727-734.
92. 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.
93. DALTON HR, BENDALL RP, KEANE FE et al. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *N Engl J Med*, 2009, 361 : 1025-1027.
94. COLSON P, DHIVER C, GEROLAMI R. Hepatitis E virus as a newly identified cause of acute viral hepatitis during human immunodeficiency virus infection. *Clin Microbiol Infect*, 2008, 14 : 1176-1180.
95. REMY AJ, PICARD H, GAZEILLES L et al. 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). *Gastroenterol Clin Biol*, 2003, 27 : A112.

## Annexe 1. Schéma d'administration de l'érythropoïétine

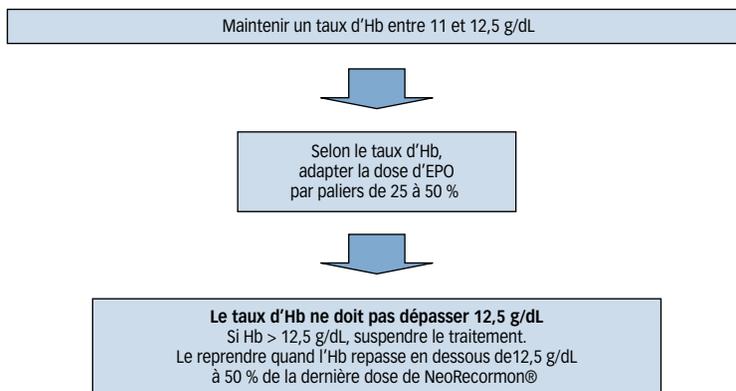
### Schéma d'administration du NeoRecormon® / Hépatite C Phase de correction (1)



### 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 (µmol/L)	< 35	35-50	> 50
Albumine (g/L)	> 35	28-35	< 28
TP	> 54 %	44-54 %	< 44 %

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 prise en charge

### 1 – 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. Une évaluation psychiatrique préalable à la prescription doit être

envisagée dans certains cas conformément aux recommandations émises par l'AFSSAPS<sup>1</sup>. 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'alopécie 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/mm<sup>3</sup> est très fréquente, devant faire considérer une prophylaxie des infections opportunistes en dessous de 200/mm<sup>3</sup>. En cas de neutropénie sévère < 600/mm<sup>3</sup>, 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.

#### **2 – La ribavirine** entraîne habituellement :

- une anémie liée à une hémolyse, majorant l'anémie liée à la myélosuppression de l'interféron;
- des troubles cutanés à types de prurit, de rash, qui sont prévenus ou améliorés par les antihistaminiques ou l'hydroxyzine (AIII).

1. [www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/3da4c708ffa1698a3b03e4255d8ffbc3.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/3da4c708ffa1698a3b03e4255d8ffbc3.pdf).

# 15

## Infections

Les infections opportunistes (IO) constituent encore en 2010 dans les pays industrialisés une part notable de la morbi-mortalité des patients porteurs du VIH. Compte tenu de leur caractère souvent révélateur de l'infection VIH, elles méritent d'être 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 VIH ou chez des sujets ayant eu des comportements à risque de transmission. Chez des patients dont l'infection par le VIH est connue, elles traduisent l'échec ou l'insuffisance de la prise en charge thérapeutique antirétrovirale ou préventive des IO. De nombreuses pathologies infectieuses non opportunistes, car non clairement liées au déficit immunitaire, sont également présentes chez les sujets porteurs du VIH et méritent d'être intégrées aux recommandations de prise en charge.

En 2008, dans la cohorte FHDH ANRS CO4, les pathologies infectieuses les plus fréquentes après les pneumopathies bactériennes (incidence 9,0/1000 patients-années et 1,3/1000 patients-années d'infections récurrentes), sont la syphilis (6,6/1000 patients-années), la tuberculose (3,3/1000 patients-années), la candidose œsophagienne (2,3/1000 patients-années), la pneumocystose pulmonaire (2,1/1000 patients-années), les infections à CMV (1,5/1000 patients-années), la toxoplasmose (1,3/1000 patients-années), la LEMP (0,9/1000 patients-années), et les infections à mycobactéries atypiques (0,4/1000 patients-années). Dans une analyse conduite au sein d'ART-CC (Antirétroviral cohort collaboration), le surrisque de décès est particulièrement élevé après un diagnostic de LEMP (Hazard Ratio = 7,4), de cryptococcose (HR = 6,3) et de toxoplasmose (HR = 4,8).

Les cliniciens sont souvent confrontés aux questions relatives au délai de mise en place d'un traitement antirétroviral au décours de l'initiation du traitement d'une IO, compte tenu des risques d'interactions médicamenteuses et de survenue d'un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS). Il est maintenant recommandé d'introduire précocement un traitement antirétroviral devant une infection révélatrice de l'infection à VIH : le plus tôt possible lorsqu'il n'existe pas de traitement spécifique de l'infection en cause (telles LEMP, cryptosporidiose...), ou quelques semaines après le début du traitement d'attaque d'une infection opportuniste. Dans l'état actuel des connaissances, un délai de deux mois reste néanmoins recommandé dans le contexte d'une méningite tuberculeuse ou à cryptocoques (voir plus loin).

### **Pneumocystose et toxoplasmose**

#### ***Traitement curatif de la pneumocystose pulmonaire***

Le traitement de référence est le cotrimoxazole (Bactrim®, triméthoprime/sulfaméthoxazole 15/75 mg/kg/j en 3 prises) sous forme intraveineuse (sans dépasser 12 ampoules/j), voire orale dans les formes modérées (sans dépasser 6 cp à 160 mg/800 mg/j) pendant 3 semaines. L'adjonction rapide d'une corticothérapie (au plus tard 72 h après l'initiation du traitement antipneumocystis) est recommandée lorsque existe une hypoxémie inférieure à 70 mmHg et en l'absence de suspicion de tuberculose active associée : la posologie initiale est poursuivie pendant 5 à 10 jours, puis diminuée progressivement (le schéma usuel d'administration de prednisone orale est : 60 à 80 mg/j en 2 prises de J1 à J5, puis 40 mg/j de J6

à J10 et 20 mg/j de J11 à J14, même si des schémas plus courts sont envisageables). Si la voie IV est nécessaire, on recourt à la méthylprednisolone à une posologie initiale de 75 % de la posologie orale. Chez les patients très immunodéprimés, il convient d'avoir formellement éliminé une infection concomitante à CMV ou à mycobactéries avant de proposer une corticothérapie qui pourrait sinon s'avérer délétère.

En cas de contre-indication ou d'intolérance (réaction allergique vers J10) au cotrimoxazole, les alternatives principales sont l'atovaquone (Wellvone®, 750 mg x 2/j en suspension buvable) dans les formes modérées et la pentamidine IV (Pentacarinat®, 3-4 mg/kg/j au mieux à la seringue électrique) dans les formes sévères. Les aérosols quotidiens de pentamidine (300 mg) constituent une alternative au cotrimoxazole dans les formes modérées mais leur efficacité est moindre et les rechutes sont plus fréquentes.

Certains IP/r (en particulier lopinavir, atazanavir, darunavir et tipranavir) et l'efavirenz diminuent de plus de 50 % les concentrations d'atovaquone avec un risque probable de diminution d'activité de la molécule ; le strict respect d'une prise du médicament au cours d'un repas riche en graisses est d'autant plus important dans cette situation [1].

### **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 dapsone (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<sup>er</sup> jour, puis 1 mg/kg/j soit 50 à 75 mg/j associée 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 au moins 6 semaines et jusqu'à réponse clinique et radiologique (disparition du rehaussement des lésions par le produit de contraste). 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 ampoules/j) ou de l'atovaquone (1 500 mg x 2/j au mieux associée avec pyriméthamine ou sulfadiazine) a également été proposée.

Un traitement anticonvulsivant n'est recommandé qu'en cas de comitialité actuelle ou ancienne et doit alors être poursuivi pendant toute la durée du traitement antitoxoplasmique d'attaque. Il est dès lors recommandé de privilégier des médicaments dénués d'interactions avec les antirétroviraux, tels la gabapentine (Neurontin®) ou le lévétiracetam (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 des IP.

Une corticothérapie n'est recommandée que s'il existe un syndrome de masse en rapport avec des lésions focales ou de l'œdème perilésionnel ; sa durée de prescription ne doit pas se prolonger inutilement. Chez les patients très immunodéprimés, il convient d'avoir formellement éliminé une infection concomitante à CMV ou à mycobactéries avant de proposer une corticothérapie qui pourrait sinon s'avérer délétère.

### **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 x 3/semaine d'acide folinique) + sulfadiazine (2 g/j) ou clindamycine (1,2 g/j). Le cotrimoxazole (Bactrim forte® 1 cp/j), la pyriméthamine seule (50 mg/j) ou l'atovaquone (1 500 mg x 2/j) sont des alternatives possibles mais peu évaluées.

## Prophylaxie primaire de la pneumocystose et de la toxoplasmose

Les différentes modalités sont rapportées dans le tableau 1.

La prévention de la pneumocystose est justifiée lorsque le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm<sup>3</sup> (ou < 15 %). On note pourtant qu'en 2008-2009 34 % des patients suivis dans la cohorte FHDH avec des CD4 compris entre 100 et 200/mm<sup>3</sup> et 24 % de ceux avec des CD4 < 100/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup>; 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/mm<sup>3</sup>).

La prévention mixte (pneumocystose et toxoplasmose) comprend la prise quotidienne d'un comprimé de cotrimoxazole. Le schéma d'administration comportant 3 prises hebdomadaires de cotrimoxazole 160/800 s'est avéré moins efficace que l'administration quotidienne du médicament.

Tableau 1. Prophylaxie primaire pneumocystose/toxoplasmose

Infections	Pneumocystose et toxoplasmose	Pneumocystose
<b>Choix préférentiel</b>	Cotrimoxazole (80/400 mg/j ou 160/800 mg/j)	Cotrimoxazole (80/400 mg/j ou 160/800 mg/j)
<b>Alternatives</b>	Dapsone (50 mg/j) + pyriméthamine (50 mg/semaine) + acide folinique (25 mg/semaine)	Aérosol mensuel de pentamidine (300 mg) ou atovaquone (1500 mg/j) ou dapsone (50-100 mg/j)

## Arrêt et reprise des prophylaxies

Lorsque la restauration immunitaire sous traitement antirétroviral permet de retrouver un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 200/mm<sup>3</sup> (et > 15 %), 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 [2-4]. 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 [5-6].

Il faut toutefois impérativement discuter la prévention en cas d'échappement au traitement antirétroviral ou d'interruption prolongée des antirétroviraux, avant que le déficit immunitaire (< 200/mm<sup>3</sup>) ne réapparaisse.

Compte tenu de l'impact favorable du cotrimoxazole sur un spectre large de processus infectieux en Afrique, l'interruption de ce médicament ne doit pas, chez les patients qui y vivent, être envisagée avant au minimum 72 semaines de traitement antirétroviral et ce quel que soit le taux de CD4 [7].

## 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 sont co-infectés par le BK selon l'OMS. L'épidémie de VIH dans les pays à ressources limitées favorise l'accroissement du nombre de tuberculoses avec une mortalité importante liée notamment à la fréquence accrue des formes extra-pulmonaires et à la

dissémination de souches résistantes à un ou plusieurs antituberculeux, qui sont plus fréquentes chez les patients infectés par le VIH. En France, elle reste 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 [8]. Chez ces patients, la tuberculose est fréquemment révélatrice de l'infection VIH ; la maladie doit être systématiquement recherchée (clinique, radiographie thoracique, prélèvements de crachats) avant de commencer un traitement antirétroviral chez les sujets originaires de pays d'endémie (Europe du Centre et de l'Est, Afrique, Asie, Amérique du Sud) [9].

Parmi 72 580 patients suivis dans la cohorte FHDH entre janvier 2007 et décembre 2008, 932 présentaient une tuberculose à l'entrée dans l'étude et 1 693 ont développé une tuberculose au cours du suivi (incidence 0,4/100 patients-années). Cette incidence variait de 0,2/100 chez les non-migrants à 1,0/100 chez les migrants [10].

Malgré des arguments théoriques forts, des recommandations formelles concernant l'utilisation des tests de détection de la production d'interféron- $\gamma$ , Elispot (T-SPOT. TB®) et Quantiféron-TB® pour le diagnostic de tuberculose latente, ne pourront être établies que si les études actuellement en cours chez les patients infectés par le VIH en démontrent l'intérêt.

## Traitement curatif

### *Bacilles tuberculeux sensibles*

En cas 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 coprescription d'IP), le pyrazinamide (25 mg/kg/j) et l'éthambutol (15 mg/kg/j).

Après le résultat de l'antibiogramme et en l'absence de résistance, le traitement sera poursuivi au-delà du 2<sup>e</sup> mois par une bithérapie associant rifampicine (ou rifabutine en cas de prescription d'un IP) et isoniazide. Il est recommandé d'associer la prise de vitamine B6 (50 mg/j) pour limiter le risque de neuropathie iatrogène sous isoniazide, surtout en cas de dénutrition.

La durée prévisionnelle totale du traitement est de 6 mois mais la durée sera au minimum de 9 mois en présence de caverne (pouvant de plus faire appel à la chirurgie), chez les patients encore bacillifères à 2 mois de traitement, ou si les modalités d'administration n'ont pu être respectées du fait d'intolérance cutanée ou hépatique (20 à 30 % des cas). Une durée de traitement d'au moins 12 mois est recommandée dans les formes disséminées, ostéoarticulaires ou neuro-méningées [11].

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 inflammatoires de reconstitution immune peuvent survenir chez environ un quart des patients traités pour une tuberculose, dans les trois mois suivant l'introduction d'un traitement antirétroviral (voir paragraphe « IRIS »). L'essai ANRS CAMELIA, réalisé au Cambodge chez 661 patients très immunodéprimés (CD4 médians, 25/mm<sup>3</sup>), vient néanmoins de démontrer un bénéfice significatif en termes de mortalité de l'introduction précoce (2 semaines versus 8) des antirétroviraux au décours de tuberculoses principalement pulmonaires et plus rarement ganglionnaires (IAS, Vienne 2010, Late Breaker). La recommandation antérieure de reporter le début des antirétroviraux de plusieurs semaines après le début du traitement d'une tuberculose n'est donc désormais plus applicable dans les tuberculoses pulmonaires ou ganglionnaires diagnostiquées chez des patients très immunodéprimés [12]. Le délai optimal d'initiation du traitement, dans les formes pulmonaires ou ganglionnaires survenant chez des sujets moins immunodéprimés reste à déterminer ; dans l'état actuel des connaissances, un report d'environ un mois semble raisonnable à respecter. Dans l'attente d'analyses plus détaillées et des résultats d'autres études, la mise en place différée des antirétroviraux semble une disposition prudente à maintenir dans les tuberculoses neuro-méningées, car une proportion plus grande d'effets indésirables, sans différence en termes de mortalité, a en effet été rapportée lors d'un essai comparant

introduction immédiate et différée (2 mois) des antirétroviraux au cours de ces manifestations [13].

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 consultations de soutien et/ou l'aide à la prise du traitement par un tiers peuvent contribuer à une meilleure observance, en particulier chez les patients migrants.

### ***Bacilles tuberculeux résistants***

Les deux principaux facteurs de risque de tuberculose résistante doivent être recherchés systématiquement chez les personnes infectées par le VIH, chez lesquelles la résistance en particulier à la rifampicine est fréquente : antécédent de tuberculose traitée et origine d'Europe de l'Est et d'Asie. Quelle que soit la situation, la recherche de la sensibilité des bacilles isolés aux divers antibiotiques potentiellement actifs sur le BK doit être systématiquement réalisée. La monorésistance à l'INH est la plus fréquente et justifie l'adjonction d'éthambutol en première intention. La monorésistance à la rifampicine nécessite d'associer isoniazide, éthambutol et pyrazinamide pour une durée de 18 mois, quelle que soit la forme clinique. Les fluoroquinolones, en particulier la moxifloxacine (IziloX®), peuvent être utilisées aux posologies habituelles pour raccourcir le traitement et éviter la toxicité du pyrazinamide. Elles ne doivent être introduites qu'en cas de certitude que les autres antituberculeux sont actifs.

Il n'est pas possible de codifier le traitement des tuberculoses multirésistantes («MDR» : définies par une résistance à l'isoniazide et la rifampicine) ou des tuberculoses extensivement résistante («XDR» : définies par une résistance à isoniazide, rifampicine, aminoside et fluoroquinolone). Le choix des traitements (aminosides, nouvelles fluoroquinolones, éthionamide, linézolide...) doit être décidé en milieu spécialisé et avec l'aide du Centre national de référence pour la tuberculose (tel : 01 42 16 20 83 ou [cnr.myctb@psl.aphp.fr](mailto:cnr.myctb@psl.aphp.fr)) et guidé par les données de l'antibiogramme. La durée du traitement recommandée est de 12 à 18 mois après la négatation bactériologique.

### ***Interactions avec les antirétroviraux***

*La rifampicine*, puissant inducteur enzymatique, est contre-indiquée avec les IP/r, car 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 leurs concentrations plasmatiques d'environ un tiers ; l'utilisation concomitante de l'efavirenz (800 mg/j si le poids est supérieur à 60 kg, au risque d'une tolérance neurologique difficile, ou 600 mg/j pour les poids inférieurs) et de la rifampicine est possible sous réserve d'un dosage du taux plasmatique de l'efavirenz pouvant amener à moduler la posologie initiale. En France, l'étude ANRS-189 BKVIR vient de montrer une bonne efficacité (> 80 % de succès virologique et bactériologique) et une bonne tolérance de l'association ténofovir-emtricitabine-efavirenz en monoprise quotidienne, instaurée dans les trois mois suivant la mise en place d'un traitement antituberculeux classique.

L'utilisation concomitante de la rifampicine et du raltégravir ou du maraviroc n'est pas recommandée compte tenu de la diminution des concentrations de ces antirétroviraux. Un doublement des posologies du raltégravir [14] et du maraviroc [15] semble possible au plan pharmacologique. Cependant, en l'absence de données cliniques, ces stratégies sont à réserver aux situations sans autres alternatives.

*La rifabutine* est un inducteur moins puissant et les adaptations de posologie proposées (tableau 2) 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'uvéite, d'arthralgies et de leucopénie.

Sous réserve des données de résistance et de tolérance, plusieurs alternatives aux IP/r existent :

- l'efavirenz (sous réserve d'un dosage de sa concentration plasmatique 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'enfuvirtide.

En cas d'association avec un IP/r, la posologie initiale de la rifabutine doit être réduite (150 mg/j ou trois jours par semaine ou 1 jour sur 2) puis adaptée à la concentration résiduelle plasmatique de rifabutine; le dosage des concentrations résiduelles des IP est recommandé en parallèle.

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. L'essai Reflate-TB de l'ANRS évalue les interactions entre raltégravir et antituberculeux.

**Tableau 2. Interactions rifabutine, IP, INNTI**

Antirétroviral*	Posologie de rifabutine
Tout IP/r	150 mg/j ou 150 mg x 3/sem ou 150 mg 1 j sur 2
<b>INNTI</b>	
EFV, 600 mg/j	450 mg/j
NVP, 200 mg x 2/j	300 mg/j

\*Le dosage de l'IP/r ou de l'EFV est recommandé.

Après vérification de l'absence de l'allèle HLA B\*5701, le recours à une trithérapie d'INTI par Trizivir® est une alternative dont la puissance antirétrovirale est moindre en cas de charge virale VIH élevée et son utilisation justifie une surveillance virologique rapprochée.

*NB : la consultation du site Internet [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org) permet d'obtenir des données actualisées sur les interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux.*

### **Prophylaxie secondaire**

Lorsque l'observance est satisfaisante, les taux de rechute ou de réinfection sont en France trop faibles pour recommander une prophylaxie secondaire [16].

### **Prophylaxie primaire**

Deux types de mesures préventives peuvent être envisagés : 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 confirmée, pendant au moins les 15 premiers jours de traitement et la surveillance des soignants et des sujets contacts (contrôle de l'IDR et tests interféron) 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 bien conduit.

Les personnes infectées par le VIH doivent être informées que certaines situations ou 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 de forte endémie tuberculeuse ont montré le bénéfice d'une chimioprophylaxie en termes de moindre développement d'une tuberculose-maladie chez des patients porteurs du VIH avec une IDR à la tuberculine positive (> 5 mm d'induration) ; ce bénéfice a été noté chez des patients ne recevant pas d'anti-rétroviraux mais également en présence de trithérapie antirétrovirale. Les modalités optimales (association, durée) de la chimioprophylaxie ne sont pas encore clairement établies. Les données concernant l'intérêt additionnel de la chimioprophylaxie dans des populations à risque au sein de pays de faible endémie tuberculeuse avec utilisation large d'antirétroviraux sont encore trop préliminaires pour permettre une recommandation fiable en France sur ce plan [16].

S'il existe une indication théorique à traiter les sujets non vaccinés par le BCG ayant une IDR > 5 mm et les vaccinés ayant une IDR > 10 mm, la faible performance de l'IDR chez le patient infecté par le VIH rend le diagnostic de tuberculose latente délicat. La place des tests de détection d'interféron dans le dépistage de la tuberculose-infection latente, reconnue dans cette situation chez les sujets non VIH, fait encore 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 [17].

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'IDR, le degré du déficit immunitaire et les antécédents ou non de BCG. Ici aussi, la place des tests interféron mérite d'être précisée.

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)-rifampicine (600 mg/j) [voire rifabutine si IP/r associé] pendant 3 mois offrirait une efficacité équivalente en un temps plus court, 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 la réserver s'il s'agit d'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**

Il repose sur l'association de clarithromycine (1 g/j), d'éthambutol (15 mg/kg/j) et de rifabutine (300 mg/j) [18-20]. 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 leur 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 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.

### **Chimioprophylaxie**

Elle peut être envisagée si les CD4 sont inférieurs à 75/mm<sup>3</sup> 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 par semaine). La rifabutine (300 mg/j) est une alternative théorique mais non recommandée compte tenu de ses interactions avec les IP et les INNTI.

L'alternative à la prophylaxie est la surveillance clinique rapprochée des patients fortement immunodéprimés qui permet de commencer précocement une thérapie curative anti-MAC dès positivité des hémocultures spécifiques (réalisées en cas d'hyperthermie même modérée).

### **Arrêt et reprise des prophylaxies**

L'arrêt de la prophylaxie primaire est possible après une réponse durable à un traitement antirétroviral actif (CD4 > 100/mm<sup>3</sup> depuis plus de 3 mois) [21]. La reprise de la prophylaxie est recommandée si les CD4 redeviennent inférieurs à 75/mm<sup>3</sup>.

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/mm<sup>3</sup> depuis au moins 6 mois sous multithérapie [22]. 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**

Survenant le plus souvent à des niveaux de déficit immunitaire majeur (taux de CD4 < 50/mm<sup>3</sup>), elles sont devenues beaucoup plus rares, et sont actuellement observées en France surtout chez les patients traités par corticoïdes (au cours d'une pneumocystose ou d'un lymphome par exemple), chez les patients dépistés ou pris en charge tardivement (en particulier dans le cadre d'un syndrome de restauration immunitaire) et en cas de multiéchec thérapeutique.

### **Traitement curatif**

Le valganciclovir (Rovalcyc®) (900 mg per os 2 fois par jour pendant 3 semaines) n'a été évalué et ne dispose d'une AMM dans l'infection à VIH que pour le traitement des rétinites à CMV : son mode aisé d'administration conduit désormais à le privilégier dans cette indication, sauf pour certains lorsque la localisation du foyer est proche de la macula. La pharmacocinétique de cette molécule (prodrogue du ganciclovir) permet d'obtenir des concentrations plasmatiques résiduelles similaires à celles du ganciclovir ; sa biodisponibilité incite malgré tout à recommander sa prise avec un repas riche en graisses.

Les traitements antérieurs de référence de la rétinite étaient le ganciclovir (Cymévan®) à la dose de 10 mg/kg/j en deux perfusions IV) ou le foscarnet (Foscavir® à la dose de 180 mg/kg/j en deux perfusions IV lentes, avec hydratation concomitante par NaCl isotonique). Les effets indésirables hématologiques du ganciclovir et ceux du foscarnet (rénaux, digestifs, ulcérations génitales), ainsi que les interactions médicamenteuses potentielles guident le choix entre ces médicaments.

D'autres traitements des rétinites sont désormais exceptionnellement utilisés :

- le cidofovir (Vistide®) (5 mg/kg/sem en perfusion IV pendant 2 semaines), associé au probénécide (Bénémede®, 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;
- les injections intravitréennes hebdomadaires de ganciclovir, qui gardent une place exceptionnelle en cas de foyers étendus, ou proches de la macula, ou dans les formes récidivantes. Il est recommandé d'y associer systématiquement un traitement par valganciclovir (Rovalcyte®) (900 mg 2 fois par jour) afin d'éviter le risque de survenue de localisations oculaires controlatérales et/ou extra-oculaires de la maladie à CMV. Les injections intravitréennes gardent aussi leur intérêt en cas d'intolérance aux traitements systémiques anti-CMV.

En cas d'atteinte digestive, un traitement par voie IV (ganciclovir ou foscarnet) pendant 2 à 3 semaines reste recommandé; le valganciclovir est possible si la modicité des troubles digestifs laisse présager une absorption correcte.

En cas d'atteinte pulmonaire documentée, un traitement par ganciclovir ou foscarnet pendant 2 semaines est recommandé, mais aucune étude n'en a évalué les bénéfices de façon prospective.

En cas d'atteinte neurologique centrale, la mise en place aussi rapide que possible d'un traitement associant ganciclovir et foscarnet IV aux posologies classiques laisse espérer une efficacité supérieure à une monothérapie, mais sa faisabilité reste limitée par le cumul des effets indésirables. Le risque d'aggravation des lésions liées à un IRIS dans cette localisation incite à attendre une amélioration clinique avant d'initier un traitement antirétroviral.

### **Prophylaxie secondaire**

Elle est recommandée tant que persiste le déficit immunitaire. Il est admis qu'un taux de CD4 > 100/mm<sup>3</sup> de façon stable sous antirétroviraux autorise l'interruption de la prophylaxie des rechutes.

- *Rétinites à CMV*

- Le valganciclovir (Rovalcyte®) (900 mg 1 fois par jour, par voie orale) est le traitement de première intention [23];

- Les traitements parentéraux ne sont quasiment plus utilisés en prophylaxie secondaire, [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];

- Seule la contre-indication d'utiliser un traitement préventif systémique peut justifier de discuter au cas par cas l'indication d'injections intravitréennes de ganciclovir tous les 15 jours.

- *Localisations extra-rétiniennes*

Les données d'efficacité de la prophylaxie secondaire dans ces indications sont 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 des rechutes des atteintes digestives n'est pas systématique après le premier épisode, mais doit être discutée en cas de rechute après un deuxième épisode.

- Le bénéfice de la prophylaxie des rechutes en cas d'atteinte pulmonaire et neurologique n'a pas été évalué et se discute au cas par cas.

### **Arrêt et reprise de la prophylaxie secondaire**

#### **Rétinites**

Une interruption de la prophylaxie secondaire est proposée, en concertation avec l'ophtalmologiste référent, aux patients dont le taux de lymphocytes CD4 sous trithérapie antirétrovirale est devenu supérieur à 100/mm<sup>3</sup> depuis 3 à 6 mois et dont la PCR CMV est

négative [24]. Il est néanmoins impératif de poursuivre ultérieurement une surveillance régulière du fond d'œil, dont la périodicité initiale (trimestrielle) sera ensuite d'autant plus espacée que le nombre de CD4 sera élevé. Le monitoring de la PCR CMV n'est en revanche pas recommandé au décours de l'arrêt.

Si, lors d'un échec ou d'une interruption du traitement antirétroviral, le nombre de CD4 redevient  $< 100/\text{mm}^3$ , il est recommandé de reprendre un traitement d'entretien [25].

### ***Autres localisations de maladie à CMV***

Les données publiées restent limitées. Les rechutes surviennent au même niveau de déficit immunitaire que les rétinites ( $\text{CD4} < 100/\text{mm}^3$ ), et les indications d'arrêt et de reprise de la prophylaxie secondaire sont théoriquement identiques.

### **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 dont le niveau de CD4 est inférieur à  $200/\text{mm}^3$ .

En cas d'indication transfusionnelle non urgente, les patients dépourvus d'anticorps anti-CMV doivent recevoir du sang de donneur séro-négatif pour le CMV.

### ***Prophylaxie primaire***

La meilleure prévention de la maladie à CMV est le traitement antirétroviral et le maintien d'une immunité correcte. La prophylaxie primaire par traitement anti-CMV n'est pas recommandée, mais il est justifié de dépister aussi précocement que possible une rétinite chez les patients très immunodéprimés ( $\text{CD4} < 100/\text{mm}^3$ ), en les informant sur la valeur d'alerte de troubles visuels et en réalisant tous les 1 à 3 mois un examen du fond d'œil et la recherche de réplication du CMV par PCR dans le sang.

L'intérêt d'un traitement préemptif (valganciclovir 900 mg 2 fois par jour pendant 14 jours, puis 900 mg/j jusqu'à restauration immunitaire) chez les patients ayant des  $\text{CD4} < 100/\text{mm}^3$  ou chez un patient recevant des corticoïdes ou des immunosuppresseurs et ayant une PCR CMV significativement positive [minimum  $> 1000$  copies/mL] n'a pas été validé [26].

## **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 ainsi que la réalisation d'une imagerie cérébrale au mieux par résonance magnétique nucléaire sont fortement recommandées [27].

Le traitement de référence des méningites et des formes disséminées (cryptococcémie ou atteinte d'au moins deux sites non contigus) repose sur l'amphotéricine B (Fungizone®) IV à la posologie de 0,7 à 1 mg/kg/j pendant au minimum deux semaines en exigeant la négativation des cultures initiales, associée à la flucytosine (Ancitol®) per os ou IV, à la posologie de 100 mg/kg/j (en 4 administrations) et avec surveillance hématologique [28]. En cas d'insuffisance rénale, l'amphotéricine B liposomale (Ambisome®, 3 mg/kg/j) est recommandée. S'il existe des troubles de la conscience liés à une pression d'ouverture  $> 25$  cm  $\text{H}_2\text{O}$ , il est recommandé d'effectuer une déplétion du LCR (20 à 30 mL), éventuellement répétée (2 à 3 fois/semaine voire quotidienne pour maintenir une pression  $< 20$  cm  $\text{H}_2\text{O}$ ) voire une dérivation [29]. Les corticostéroïdes ou le mannitol ne sont pas recommandés.

Deux schémas thérapeutiques alternatifs, moins efficaces que la bithérapie de référence, peuvent néanmoins être proposés en cas de contre-indication ou d'intolérance à l'une des molécules de l'association de référence : l'association amphotéricine B (0,7 mg/kg/j)

+ fluconazole (800 mg/j), ou l'association fluconazole 800 à 1 200 mg/j (en l'absence d'insuffisance rénale) + flucytosine (posologie ci-dessus).

Le traitement parentéral initial est relayé par le fluconazole (Triflucan®) per os (400 à 800 mg/j en 1 prise) pendant un minimum de 8 semaines.

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. En cas de charge fongique élevée (Ag sérique  $\geq 1/512$ ), le traitement doit être analogue à celui de l'atteinte méningée [30].

Pour limiter le risque d'IRIS chez les patients naïfs d'antirétroviraux, et bien que le principal essai justifiant la recommandation ait été mené dans un contexte différent de celui des pays industrialisés, il est à ce jour recommandé de commencer les antirétroviraux environ deux mois après le début du traitement anticryptococcique [31] (voir plus loin).

### **Prophylaxie secondaire**

Elle repose sur le fluconazole per os, à la posologie de 200 mg/jour en 1 prise, qui s'est avérée d'une efficacité supérieure à l'itraconazole (Sporanox®). Dans les exceptionnelles situations de moindre sensibilité ou d'intolérance au fluconazole, l'itraconazole est utilisé à la posologie de 400 mg/j en 2 prises avec surveillance des concentrations sériques. Le voriconazole 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.

### **Prophylaxie primaire**

Dans le contexte français, il n'est pas recommandé de réaliser de prophylaxie primaire.

### **Arrêt et reprise de la prophylaxie secondaire [32]**

Il est possible d'interrompre le traitement d'entretien lorsque le taux de CD4 est supérieur à  $100/\text{mm}^3$  avec une charge virale VIH indétectable ou très basse depuis plus de 3 mois sous antirétroviraux efficaces et lorsque les deux critères suivants sont réunis :

- durée totale de traitement (curatif et d'entretien) d'au moins 12 mois,
- titre antigénique  $< 1/512$  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  $< 100/\text{mm}^3$  est associé à un risque relatif de 5,5 de rechute de la cryptococcose [33].

## **Infections à candida**

### **Traitement curatif [34]**

Le traitement précoce de la candidose orale limite le risque de survenue d'une candidose œsophagienne. 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). La formulation en comprimé muco-adhésif du miconazole (Loramyc® 50 mg) à appliquer sur la gencive une fois par jour pendant 7 à 14 jours s'est également montrée efficace et représente une alternative possible. Dans les formes sévères ou à rechutes fréquentes et dans l'attente d'une restauration immunitaire, 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 disparition des signes cliniques (7 à 10 jours).

Une candidose vaginale sera traitée localement par ovules gynécologiques d'azolés (miconazole, nystatine, éconazole...), avec recours en cas de récives multiples au fluconazole per os (150 mg) en une prise hebdomadaire pendant au moins 6 mois.

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 pendant 14 à 21 jours, éventuellement augmentée à 400 mg en cas d'échec clinique. L'itraconazole, 200 mg/j 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®, 200 mg en comprimé muco-adhésif 2 fois/j), la micafungine (Mycamine® 100 mg/j) ou le posaconazole (Noxafil®, 400 mg/j), peuvent être utilisés en cas d'échec clinique ou selon les données de l'antifongogramme.

### **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, ce d'autant qu'elles peuvent concourir à des échecs cliniques liés à une résistance acquise de *Candida albicans* aux azolés. Tous les antifongiques azolés sont à des degrés divers des inhibiteurs du CYP3A, le kétoconazole étant un inhibiteur dont la puissance est proche de celle du ritonavir [35].

Une augmentation des concentrations de l'itraconazole, métabolisé par le CYP3A, est prévisible en cas de coprescription avec un IP/r [36]. À l'inverse, compte tenu du pouvoir inducteur des INNTI, le risque de voir diminuer les concentrations des azolés est réel en cas de coprescription 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 % 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 posologie de l'efavirenz en fonction des résultats des dosages [37-39]. 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 < 100/mm<sup>3</sup>.

Le maraviroc est un substrat du CYP3A et une augmentation d'un facteur 5 de sa concentration a été démontrée lors de l'association avec le kétoconazole [40]. Malgré l'absence de données d'interactions avec d'autres antifongiques de la même classe, plus largement utilisés en thérapeutique (fluconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole), une augmentation des concentrations du maraviroc (non associé à un IP/r) est très vraisemblable lors de la coadministration. Le raltégravir étant éliminé par glucuroconjugaison, une voie métabolique qui implique les UGT et qui est indépendante des CYP, aucune interaction n'est *a priori* à craindre lors de l'association avec les antifongiques azolés, mais aucune donnée n'est disponible.

## Leishmaniose viscérale

Il est recommandé d'utiliser en première intention l'amphotéricine liposomale (Ambisome®), mieux tolérée que l'amphotéricine B classique (Fungizone®) et vraisemblablement plus efficace [41]. Bien qu'imparfaitement définies, on peut préconiser les modalités d'utilisation suivantes [42] :

- 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) ;
- pour la Fungizone® : 0,7 mg/kg/j pendant 28 jours ou 1 mg/kg/j tous les 2 jours pendant 4 à 8 semaines avec un apport hydrosodé suffisant et surveillance de la fonction rénale.

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 parasitologique rigoureux (leucoconcentration, biologie moléculaire) ; la prescription bimensuelle du dérivé liposomal d'amphotéricine B, voire de pentamidine (Pentacarinat®, 2 mg/kg/j IM ou IV) est usuelle [42, 43].

Une alternative orale a été évaluée au cours de l'infection par le VIH, la miltefosine (Impevido® disponible en ATU) prescrite en traitement d'attaque à la posologie de 100 mg/j pendant 28 jours. Une réponse initiale est observée dans 64 % des cas avec rémission parasitologique dans 43 % des cas [44]. 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 la possibilité d'arrêter la prophylaxie secondaire, il semble possible de l'interrompre si les CD4 sont > 200/mm<sup>3</sup> de manière stable (pas de consensus sur une durée minimale) en l'absence de signe clinique ou biologique d'évolutivité [45].

La recherche de leishmanie par PCR dans le sang paraît dans ce cadre un élément décisionnel important puisque dans une série (27 patients dont 16 rechutent), la valeur prédictive négative de la PCR vis-à-vis d'une récurrence s'est avérée de 100 %, alors que la PCR était positive au cours de toutes les rechutes [46].

## Mycoses endémiques

### Histoplasmosse

Les régions de forte endémie sont les USA (Ohio, Mississippi), 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 % des cas et classant Sida.

### Traitement d'attaque

Dans les formes sévères, l'amphotéricine B liposomale (3 mg/kg/j) doit être utilisée en première intention pendant 1 à 2 semaines [47]. Son efficacité globale est supérieure à celle de l'amphotéricine B classique (88 % vs 64 %) avec une moindre fréquence de décès (2 vs 13 %) et une moindre néphrotoxicité (9 vs 37 %) [48]. Un relais oral par itraconazole (Sporanox® à raison de 200 mg x 3/j pendant 3 j puis 200 mg x 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 j puis 400 mg/j pendant au moins un an) s'accompagne d'une réponse favorable dans 85 % des cas. La surveillance des taux sériques d'itraconazole est indispensable, notamment quand on suspecte une interférence médicamenteuse, en particulier avec l'efavirenz [49]. Le fluconazole n'est pas recommandé en raison de sa moindre activité antifongique intrinsèque 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 dans la littérature.

### **Traitement d'entretien (prophylaxie secondaire)**

L'itraconazole (200 mg/j) est le traitement d'entretien, poursuivi à vie en cas d'immunodépression 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 les hémocultures sont négatives, que les patients sont traités par anti-rétroviraux depuis au moins six mois et que les CD4 sont  $> 150/\text{mm}^3$  depuis au moins six mois [50].

Aucune prophylaxie primaire n'est recommandée en France.

### **Coccidioïdomycose [51]**

*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 % des patients infectés par le VIH ont une atteinte pulmonaire, les autres présentent une forme extra-pulmonaire 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, posaconazole (Noxafil® à 800mg/j)), puis un traitement d'entretien. Dans les atteintes pulmonaires diffuses, l'amphotéricine B (à 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) à vie 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 ostéoarticulaires.

### **Paracoccidioïdomycose [51]**

*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 cotrimoxazole ou un traitement par fluconazole prévient l'apparition de la paracoccidioïdomycose.

### **Blastomycose**

*Blastomyces dermatitidis* est un champignon dont la distribution géographique est à peu près superposable à celle d'*H. capsulatum* [51]. 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 itraconazole. Dans les formes non sévères, l'itraconazole est utilisé en première intention. Le fluconazole est préconisé en cas d'atteinte méningée.

### **Pénicilliose [51]**

*Penicillium marneffeii* 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 % des patients infectés par le VIH. Malgré une prise en charge adaptée, la mortalité de la pénicilliose reste de 20 %.

### **Traitement**

Le traitement recommandé chez le patient infecté par le VIH est l'amphotéricine B (0,6 mg/kg/j) pendant 15 jours puis 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. marneffei* 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 constitue donc aujourd'hui le principal traitement de ces infections. 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 deux semaines semble nécessaire [52]. L'efficacité de la paromomycine (Humatin®) disponible en ATU nominative n'est pas établie [53]. On ne peut pas établir de recommandation de prophylaxie primaire en dehors des systèmes de filtration d'eau de haute performance, d'usage difficile au quotidien.

### **Isosporose [54]**

Le cotrimoxazole est le traitement de référence de l'infection à *Isospora belli* à la posologie de 160/800 mg 4 fois par jour pendant 10 jours. Un traitement d'entretien par cotrimoxazole (160/800 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. La pyriméthamine (Malocide®) à la posologie de 75 mg par jour (associée à 10 mg/jour 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.

### **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 [55]. 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 [56]. Ce traitement s'accompagne d'une toxicité hématologique (thrombopénie, neutropénie) qui, même si elle est réversible, doit être systématiquement surveillée.

### **Anguillulose**

Le traitement de l'infection à *Strongyloides stercoralis* est l'ivermectine (Mectizan®, Stromectol®) préconisé à raison de 200 microgrammes/kg une fois par jour pendant 2 jours consécutifs, avec une seconde cure 15 jours plus tard [57].

## Infections à *Herpes viridae*

### *Herpes simplex virus (HSV)*

Les infections à HSV au cours de l'infection à VIH ont généralement une présentation clinique plus sévère que dans la population générale, car plus chronique et/ou extensive et ce d'autant que le déficit immunitaire est profond [58].

#### *Traitement curatif*

Le valaciclovir (Zélitrex® 500 mg à 1 g, 2 fois/j) peut le plus souvent être prescrit sauf dans les formes sévères et/ou extensives, surtout observées chez les sujets très immunodéprimés ( $CD4 < 100/mm^3$ ) où l'aciclovir IV (Zovirax® 5 à 10 mg/kg toutes les 8 heures) pendant 8 à 10 jours reste recommandé.

En cas d'HSV résistant à l'aciclovir (résistance croisée avec ganciclovir), le traitement fait appel au foscarnet (Foscavir®) IV à la posologie de 90 mg/kg toutes les 12 heures (avec hyperhydratation, posologie à adapter à la fonction rénale) pendant 10 à 14 jours [59].

#### *Prophylaxie secondaire*

La prévention des récurrences est indiquée en cas de lésions herpétiques sévères (herpès génital géant invalidant chez un patient ayant des  $CD4 < 100/mm^3$ ), d'herpès chronique ou fréquemment récidivant ( $> 4$  à  $6$  épisodes par an). Cette prophylaxie secondaire fait appel au valaciclovir per os (1g/j préférentiellement en deux prises). Le risque de sélectionner des souches d'HSV résistantes à l'aciclovir (estimé à moins de 5 %) doit néanmoins être pris en compte dans la décision d'initier cette prophylaxie secondaire.

Cette prophylaxie peut être poursuivie de manière prolongée si elle apporte un bénéfice, mais elle doit être réévaluée annuellement par des arrêts probatoires. On ne peut pas définir un seuil de  $CD4$  au-dessus duquel l'arrêt de la prophylaxie pourrait être recommandé.

#### *Prophylaxie primaire*

Elle n'est recommandée dans aucune situation.

### *Virus varicelle zona (VZV)*

#### *Traitement curatif*

Chez les patients ayant un taux de  $CD4 < 200/mm^3$ , le traitement d'une varicelle ou d'un zona fait appel à l'aciclovir (Zovirax®) IV (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 réévaluée précocement.

Lorsque le taux de  $CD4$  est  $> 200/mm^3$ , le traitement par valaciclovir oral à la posologie de 1 g 3 fois par jour pour une durée de 10 jours est possible, soit d'emblée, soit en relais précoce d'un traitement intraveineux.

#### *Prophylaxie secondaire*

Elle n'est pas recommandée, y compris chez les patients très immunodéprimés ( $CD4 < 100/mm^3$ ). 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'immunosuppression 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®, disponible en ATU nominative) 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 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 à VIH non contrôlées (entre 50 et 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 génome du virus JC dans le LCR par PCR est la procédure de choix pour établir le diagnostic de LEMP [1]. Mais la sensibilité de cette technique est de l'ordre de 75 % notamment au début de la phase clinique, ce qui doit conduire à renouveler le prélèvement, s'il est initialement négatif, au cours des semaines suivantes [60, 61]. L'existence confirmée d'authentiques LEMP à PCR virus JC négative, dont la prévalence semble plus élevée en cas de multithérapie antirétrovirale préalable [1], peut conduire, après recueil d'un avis spécialisé (neurologie et/ou neuroradiologie), à retenir l'indication d'une biopsie cérébrale en cas de doute diagnostique persistant.

Aucune preuve n'existe d'une quelconque efficacité contre la progression de la LEMP d'un traitement antiviral ciblant spécifiquement le virus JC [60, 61]. Selon une méta-analyse récente [62], aucun bénéfice vital ou fonctionnel ne peut être attribué au cidofovir qui ne doit plus être proposé au cours des LEMP associées à l'infection par le VIH. La méfloquine, qui possède *in vitro* une activité antiviral JC [63] et une bonne pénétration intracérébrale, fait actuellement l'objet d'un essai thérapeutique contrôlé (ClinicalTrials.gov : NCT00746941). Les molécules bloquant les récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>2a</sub>, comme la mirtazapine ou la rispéridone, pourraient aussi avoir un intérêt thérapeutique en bloquant l'entrée du virus JC dans l'oligodendrocyte [64, 65] mais aucune étude n'est projetée à l'heure actuelle.

Chez les patients infectés par le VIH atteints de LEMP, les associations d'antirétroviraux 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 % alors qu'il n'est que de 15 % dans l'histoire naturelle de la LEMP [revue *in* 61]. Toutefois, près de deux survivants sur trois présentent des séquelles responsables d'incapacités fonctionnelles sévères, liées à des lésions cérébrales irréversibles constituées dès la phase initiale de la maladie [61].

Pour limiter les risques d'évolution péjorative vitale ou fonctionnelle, il est donc recommandé de recourir rapidement à une stratégie thérapeutique tenant compte du statut thérapeutique antérieur :

a) Initiation (ou optimisation) d'une combinaison d'antirétroviraux le plus précocement possible après le début des signes cliniques de LEMP, y compris dans les cas où une incertitude diagnostique persiste. Une intensification du traitement antirétroviral et/ou l'utilisation privilégiée d'association d'antirétroviraux dits neuro-actifs, c'est-à-dire caractérisés par un score élevé de pénétration-efficacité dans le SNC (voir chapitre « Complications ») peuvent être proposées, mais ne font pas l'objet d'un consensus [60].

b) Instauration d'un traitement antirétroviral intensifié dans le but d'optimiser la restauration des défenses immunitaires spécifiques antivirus JC. Le premier objectif de cette stratégie est de rendre rapidement indétectable la charge virale VIH pour favoriser un contrôle immunologique précoce de la réplication du virus JC. Ce concept d'immuno-intervention a été 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 %, mais le retour à l'autonomie n'est observé que chez 38 % des survivants [66]. On ne sait pas si le raltégravir ou le maraviroc pourraient remplacer l'enfuvirtide dans cette indication.

c) 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, peut être observée chez près de 20 % des patients au cours des semaines qui suivent l'induction et/ou l'intensification du traitement antirétroviral [67]. Bien que des cas d'évolution fatale aient été rapportés [67, 68], ces formes inflammatoires ont habituellement un bon pronostic, à tel point que le recours aux corticostéroïdes ne devrait être envisagé dans ce contexte qu'en cas de risque d'engagement cérébral [69].

Afin de pouvoir distinguer en temps réel les formes actives (progression) de la maladie des réactions inflammatoires associées à la restauration immunitaire, il est essentiel de mettre en place un suivi précis au cours des premiers mois suivant l'initiation ou l'optimisation du traitement. Cette évaluation longitudinale repose au minimum sur un examen neurologique répété toutes les 2 à 4 semaines et la réalisation toutes les 4 à 8 semaines d'une imagerie cérébrale couplée à une recherche du génome du virus JC dans le LCR, jusqu'à ce que la LEMP soit considérée comme inactive sur les critères suivants : stabilisation clinique, pas de nouvelles lésions en IRM et/ou stabilisation en intensité et volume de lésions déjà connues, négativation de la PCR du virus JC dans le LCR. Ce rythme de surveillance peut être modifié en fonction du mode évolutif (rapide ou lent) de la LEMP.

## Syndrome inflammatoire de reconstitution immune (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 immune peut cependant être excessive et entraîner des manifestations pathologiques qui sont regroupées sous le terme d'IRIS [70]. 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 lymphocytaire T CD4 de type Th1 excessive au cours des infections mycobactériennes et fongiques et une réponse T CD8 au cours des infections à *Herpes viridae* ou à virus JC [70, 71].

De façon schématique, on peut distinguer trois formes d'IRIS :

**1 – forme paradoxale** : dans le cas d'une IO révélant l'infection par le VIH, le traitement initial de l'IO permet l'amélioration des symptômes, mais les antirétroviraux introduits secondairement peuvent être à l'origine de manifestations inflammatoires liées à la réponse immune vis-à-vis de fragments antigéniques de l'agent pathogène.

**2 – forme « infectieuse »** : après l'initiation des antirétroviraux chez un patient asymptomatique, la reconstitution d'une réponse immune dirigée contre un agent infectieux quiescent mais viable peut démasquer une infection latente jusqu'alors. Le diagnostic de l'IO est porté alors que le nombre de CD4 peut être élevé, à un seuil où cette infection n'est habituellement pas observée.

**3 – forme « auto-immune »** : l'apparition ou l'exacerbation de pathologies inflammatoires (sarcoïdose) ou auto-immunes (thyroïdite) peuvent être observées 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 (encadré) et qui reste difficile. Le développement en routine d'une quantification de la réponse immune spécifique au moment des symptômes d'IRIS pourrait avoir une réelle utilité. Dans le cadre de la tuberculose, des critères cliniques ont été validés et sont applicables, y compris en situation de ressources limitées [72].

### Critères diagnostiques d'IRIS [70]

- Apparition de manifestations cliniques après l'introduction d'un traitement antirétroviral efficace (diminution de l'ARN-VIH > 1 log copies/mL). Augmentation habituelle des CD4, mais non constante.
- Manifestations inflammatoires et atypiques.
- Manifestations non expliquées par :
  - infection nouvellement acquise
  - échec du traitement d'une infection préalablement identifiée (résistance, inobservance)
  - effet indésirable des traitements
  - 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 étiologies restent controversées (tableau 3). Les deux principaux agents infectieux associés à l'IRIS sont les suivants :

***Mycobacterium tuberculosis*** est l'agent infectieux le plus fréquemment à l'origine d'IRIS. L'IRIS est observé chez un tiers des patients, en médiane 2 semaines après l'introduction du traitement antirétroviral chez des patients traités pour une tuberculose. Les principales manifestations cliniques sont l'apparition ou l'augmentation de taille d'adénopathies, la réapparition d'une fièvre, l'apparition ou l'aggravation d'infiltrats pulmonaires ou d'épanchement pleuraux [73]. Des complications graves (tuberculome intracrânien expansif, adénopathies compressives...) sont rapportées dans 10 % des cas. Les examens microbiologiques retrouvent parfois la présence de BAAR à l'examen direct mais les cultures restent négatives sauf dans les formes « infectieuses ». La survenue d'IRIS révélant des tuberculoses pauci-symptomatiques et non diagnostiquées lors de l'introduction du traitement antirétroviral a été estimée à 2 % chez des patients originaires de zone de forte endémie tuberculeuse.

***Cryptococcus neoformans*** : La fréquence de l'IRIS varie de 8 % à 31 % selon les études [70, 74]. Les manifestations surviennent en médiane 3 mois après l'introduction des antirétroviraux chez des patients traités pour une cryptococcose. Les principales manifestations cliniques sont l'apparition d'une méningite aseptique, de fièvre et d'adénopathies nécrotiques souvent médiastinales ou superficielles. L'existence d'IRIS démasquant des infections asymptomatiques à *Cryptococcus neoformans*, en particulier avec des méningites inhabituellement inflammatoires, a également été rapportée, avec une moindre fréquence, dans les pays développés. La mise à disposition plus large des antirétroviraux dans les pays à forte prévalence d'infections cryptococciques (Afrique subsaharienne et Asie du Sud-Est) y fait craindre une forte incidence des IRIS dans les prochaines années.

**Tableau 3. Fréquence des IRIS d'origine infectieuse selon les étiologies**

Agent infectieux	Fréquence
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	8-45 %
<i>Mycobacterium avium complex</i>	3,5 %
<i>Cryptococcus neoformans</i>	CD4 < 100/mm <sup>3</sup>
Cytomégalovirus	8-31 % 18-62 %
<i>Mycobacterium leprae</i>	
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	5-19 %
<i>Histoplasma capsulatum</i>	16 %
JC virus	
<i>Herpes viridae, Papillomavirus</i>	
Hépatites virales B et C	Cas cliniques
Leishmaniose	

### 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/mm<sup>3</sup>) [70, 75,76];
- dissémination de l'infection opportuniste [74, 77];
- début précoce des antirétroviraux après le début du traitement d'une IO [74, 75].

Certains paramètres évocateurs d'IRIS pourraient aider au diagnostic :

- conversion de l'IDR à la tuberculine au cours des IRIS associés à la tuberculose;
- augmentation du % de CD4 ou du rapport CD4/CD8 après mise sous antirétroviraux [8];
- baisse rapide de la charge virale VIH (> 2,5 log copies/mL) [76].

### Pronostic de l'IRIS

Chez les patients entamant un traitement antirétroviral, la part de la mortalité globale attribuable aux IRIS a été estimée à 0,7 % dans une étude en Afrique du Sud; elle est liée à des infections latentes du SNC démasquées par le traitement antirétroviral [78]. La mortalité au cours de l'IRIS est faible (< 1 %), à l'exception de celles avec atteintes du système nerveux central où la mortalité atteint 17 à 30 % au cours de la tuberculose et 30 à 66 % au cours de la cryptococcose [70, 74, 79]. Cependant, malgré cette mortalité initiale, l'évolution à long terme des patients ayant présenté un IRIS est excellente, similaire à celle des patients n'ayant pas eu d'IO [80].

### Traitement curatif

La principale difficulté de la prise en charge de l'IRIS est d'établir un diagnostic de certitude sans investigation excessive. Une fois le diagnostic d'IRIS et de son étiologie confirmé, l'hétérogénéité des présentations cliniques et l'absence d'études cliniques limitent les recommandations thérapeutiques :

- 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 de :
  - a) l'abstention thérapeutique ou du traitement symptomatique (antalgique, antipyrétique)
  - b) la corticothérapie dans les formes graves principalement liées aux mycobactéries et aux mycoses systémiques. Le rapport bénéfice/risque de la corticothérapie est d'autant plus important à étudier que le pronostic de l'IRIS est souvent favorable. L'usage des corticoïdes dans les IRIS liés aux infections virales est délétère et contre-indique leur utilisation sauf situations exceptionnelles (ex : LEMP avec effet de masse, infections du SNC à CMV).

Les indications, posologies et durée de traitement sont à discuter en fonction de chaque situation clinique. Une posologie de 1,5 mg/kg/j de prednisone pendant 2 semaines puis 0,75 mg/kg/j pendant 2 semaines puis arrêt a montré un impact significatif sur la durée d'hospitalisation et la durée des manifestations (cliniques, biologiques et radiologiques) dans un essai prospectif randomisé contre placebo étudiant les IRIS non graves au cours de la tuberculose en Afrique du Sud [81]. L'intérêt des corticoïdes semble néanmoins limité, l'IRIS ayant rechuté dans 20 % des cas à l'arrêt de la corticothérapie.

L'indication de la corticothérapie est donc licite (bien que non évaluée) dans les IRIS graves (atteinte SNC, détresse respiratoire...); on pèsera le risque d'infections, en particulier à CMV, lors d'une corticothérapie chez les patients les plus immunodéprimés.

### ***Traitement préventif***

La prévention de l'IRIS repose avant tout sur la recherche systématique et le traitement précoce d'une IO pauci-symptomatique avant l'introduction des antirétroviraux : tuberculose chez tous les patients, mycobactériose atypique (hémoculture), cryptococcose (anti-génémie sérique), et infection à CMV (PCR) chez les patients avec CD4 < 100/mm<sup>3</sup>.

Il a été montré dans un essai randomisé que l'introduction du traitement antirétroviral dans les 2 semaines (en médiane 12 jours) après le début du traitement de l'IO permettait de réduire de moitié le risque de décès ou de progression de l'infection par le VIH par rapport à une introduction plus tardive (en médiane 45 jours) [82]. Ce délai doit être le plus court possible dans les infections vis-à-vis desquelles il n'existe pas de traitement étiologique (LEMP, cryptosporidiose), ce d'autant que le problème des interactions médicamenteuses ne se pose pas.

Des études récentes ont exploré la question du moment de l'introduction des antirétroviraux lors d'infections tuberculeuses ou cryptococciques au décours desquelles le risque théorique de survenue d'un syndrome de reconstitution immunitaire est plus important en cas d'introduction précoce des antirétroviraux. Un essai randomisé conduit au Zimbabwe a montré un surrisque de décès après introduction précoce (dans les 3 jours) plutôt que différée (10 semaines) des antirétroviraux chez des patients atteints de cryptococcose neuro-méningée mais traitée par une simple monothérapie orale de fluconazole [31]. Une plus grande proportion d'effets indésirables a été rapportée, sans différence toutefois en termes de mortalité, lors d'un essai comparant introduction immédiate et différée (deux mois) des antirétroviraux au décours du traitement antituberculeux (associée à dexaméthasone 0,3-0,4 mg/kg initialement et réduit progressivement sur 6 à 8 semaines) lors de méningites tuberculeuses [13]. À l'inverse, l'essai ANRS CAMELIA, réalisé au Cambodge chez des patients très immunodéprimés, vient de démontrer un bénéfice significatif en termes de mortalité de l'introduction précoce (2 semaines versus 8) des antirétroviraux au décours de tuberculoses principalement pulmonaires et plus rarement ganglionnaires (IAS, Vienne 2010, Late Breaker).

La recommandation antérieure de reporter le début des antirétroviraux de plusieurs semaines après le début du traitement d'une tuberculose n'est désormais plus applicable dans les tuberculoses pulmonaires ou ganglionnaires diagnostiquées chez des patients très immunodéprimés [12]. Le délai optimal d'initiation du traitement, dans les formes pulmonaires ou ganglionnaires survenant chez des sujets moins immunodéprimés, reste à déterminer; dans l'état actuel des connaissances, un report d'environ un mois semble raisonnable à respecter.

Dans l'attente de données complémentaires, la recommandation de reporter le début des antirétroviraux de quelques semaines (deux mois environ) après le début du traitement de l'IO est limitée à ce jour aux formes neuro-méningées de tuberculose et cryptococcose [83].

## 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 (LGV) [84]. Les patients infectés par le VIH, majoritairement homosexuels masculins, représentent 15 % (gonococcies), 50 % (syphilis) à 90 % (LGV) des sujets atteints. Les praticiens doivent être sensibilisés à la reconnaissance des symptômes cliniques de ces affections. Dans ce contexte, le risque important de transmission du VIH (multiplication du risque de 2 à 10 en cas d'ulcérations génitales) renforce la nécessité de campagnes de prévention et de dépistage.

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 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 positive datant de plus d'un an, ou absence d'antériorité syphilitique), 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 (formes primo-secondaires).

L'absence de décroissance du titre du VDRL d'au moins un facteur 4 (c'est-à-dire au moins 2 dilutions; ex. : 1/64 à 1/16) après 6 mois de traitement, ou l'apparition de signes cliniques spécifiques, doivent faire évoquer un échec du premier traitement ou le plus souvent une nouvelle contamination. Il est alors recommandé de renouveler le traitement, bien qu'il existe une incertitude sur la signification pronostique d'une réponse sérologique insatisfaisante. Des tests sérologiques négatifs en présence de signes cliniques évocateurs d'une syphilis récente (chancre) doivent être reconstrués, 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 à VIH ne justifie pas la réalisation systématique d'une PL 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/mm<sup>3</sup>) et/ou un VDRL positif ou un FTA-IgM positif dans le LCR (tableau 4).

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 x 10<sup>6</sup> 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 deux fois/j) sont proposées. Les macrolides, dont l'azithromycine, ne

sont pas recommandés compte tenu de la possible résistance du tréponème à cette classe d'antibiotiques.

**Tableau 4. Interprétation des sérologies dans le liquide céphalorachidien**

TPHA	VDRL ou FTA abs	Interprétation
+	Au moins l'un est +	Neurosyphilis <sup>a</sup>
+	-	Cas douteux <sup>b</sup>
-	-	Pas de neurosyphilis

(a) Faire une ponction lombaire de contrôle à six semaines.

(b) Possibles sérologies faussement négatives dans le LCR; se baser sur la clinique, la cytorachie et la protéinorachie.

En cas d'absence de décroissance significative du titre du VDRL, le traitement recommandé est de 3 injections de benzathine pénicilline G de  $2,4 \times 10^6$  U en IM à 8 jours d'intervalle.

Le traitement de la syphilis tardive sans signe neurologique repose comme chez les patients non infectés par le VIH sur 3 injections de  $2,4 \times 10^6$  U de benzathine pénicilline G réalisées en IM 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 deux fois/j 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 IV de pénicilline G cristalline aqueuse à raison de 18 à 24  $\times 10^6$  U/j (3 à 4  $\times 10^6$  U toutes les 4 heures ou en perfusion continue) pendant 10 à 14 jours. La ceftriaxone IV à la dose de 2 g par jour pendant la même durée représente une alternative possible [85]. En cas d'allergie patente aux bêta-lactamines, il faut réaliser une induction de tolérance. La prévention de la réaction d'Herxheimer par prednisone est recommandée pendant les trois premiers jours de traitement.

### Infections à gonocoques

Quinze pour cent des patients consultant pour une urétrite gonococcique sont infectés par le VIH. On insiste sur la recherche systématique, dans le contexte de rapports bucco-génitaux non protégés, d'un foyer oropharyngé de gonocoques présent dans plus de 20 % des cas et le plus souvent asymptomatique. On recherchera également un foyer ano-rectal.

Le traitement de référence est la ceftriaxone 500 mg en IM en dose unique. En seconde intention, on peut proposer 400 mg de cefixime (Oroken®) en prise orale unique. La ciprofloxacine (500 mg en prise orale unique) n'est indiquée qu'en cas de contre-indication formelle aux bêta-lactamines et sous contrôle bactériologique du fait du taux croissant de souches de gonocoques résistants (jusqu'à 50 %). On associe systématiquement un traitement dirigé contre les *Chlamydiae* 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 % sont infectés par le VIH. Les signes digestifs sont souvent au premier plan et trompeurs (tênesmes, diarrhées glaireuses, écoulement muco-purulent), plus rarement une adénopathie inguino-crurale inflammatoire est présente. L'examen anuscopique 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 deux prises pendant 7 jours.

## Condylomes ano-génitaux

Les manifestations dues aux *Human Papillomavirus* (HPV) sont abordées dans le chapitre «Tumeurs».

## 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 sont une cause fréquente de morbidité chez les patients infectés par le VIH, avec une incidence beaucoup plus élevée que dans la population générale [86].

*Streptococcus pneumoniae* est le premier agent étiologique en cause et, avant l'ère des trithérapies antirétrovirales, l'incidence des infections à pneumocoques était 100 fois supérieure à celle de la population générale [87]. L'incidence de ces infections a moins diminué que celle des IO classiques chez les sujets recevant un traitement antirétroviral efficace (d'environ 40 %). Ces infections, souvent associées à une bactériémie, peuvent se compliquer de détresse respiratoire aiguë, voire de méningites [88].

Les principaux facteurs de risque sont l'intoxication tabagique, l'âge supérieur à 65 ans, la toxicomanie intraveineuse, l'intoxication alcoolique, le stade Sida ou un taux de CD4 inférieur à 500/mm<sup>3</sup> [87]. Certains patients peuvent ainsi développer des infections à pneumocoques sévères malgré un taux de CD4 normal.

*H. influenzae* (souches non typables) est le second agent en cause, tandis que les germes des pneumopathies atypiques sont plus rarement rencontrés.

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*. En cas de pneumopathie peu sévère, on propose en première intention un traitement par ceftriaxone (1 à 2 g/j) ou amoxicilline-acide clavulanique (3 g/j) [89]. Une hospitalisation est recommandée en cas de pneumopathie sévère ou chez les patients ayant un taux de CD4 < 200/mm<sup>3</sup>, compte tenu du risque de mortalité élevé : dans ce cas, l'antibiothérapie associe une bêta-lactamine à un macrolide afin de prendre en compte une légionellose. L'utilisation des fluoroquinolones doit être mûrement réfléchi compte tenu du risque de négativer sans la traiter une tuberculose. Une réévaluation à 48-72 h est nécessaire et peut permettre de cibler l'antibiothérapie sur le germe identifié.

### **Prévention**

Outre l'instauration d'un traitement antirétroviral actif, l'arrêt du tabac, qui a démontré son efficacité en termes de réduction du risque de pneumonies bactériennes chez les patients infectés par le VIH, est vivement conseillé [90]. La vaccination antipneumococcique est recommandée chez tous les patients ayant un taux de CD4 > 200/mm<sup>3</sup>, de même que la vaccination antigrippale annuelle (voir chapitre « Suivi »).

### **Infections digestives [91]**

Ces infections sont essentiellement dues aux salmonelles et au *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. 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 un terrain très immunodéprimé)

Les infections à *Campylobacter*, moins fréquentes, sont souvent associées à une diarrhée prolongée, parfois compliquée de bactériémie avec signes extra-digestifs.

Leur traitement curatif est représenté principalement par les fluoroquinolones (ofloxacine ou ciprofloxacine pendant 5 à 7 jours) pour salmonelles et *Yersinia*, et les macrolides pendant 7 jours pour *Campylobacter*.

### **Prévention 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. Dans cette situation, il fait appel aux antibiotiques utilisés dans le traitement d'attaque, qui seront interrompus sous 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 pendant 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 oro-fécale 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 multithérapies, *C difficile* est de plus en plus souvent retrouvé comme cause de diarrhée chez les sujets infectés par le VIH ayant reçu une antibiothérapie récente. Le traitement repose sur le métronidazole per os à la dose de 250 mg 4 fois/j pendant 10 à 14 jours ou, en cas d'échec, sur la vancomycine orale à la dose de 125 mg 4 fois/j.

## 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 [92]. L'organisme le plus fréquemment en cause est *B. henselae*, bacille gram négatif à multiplication intracellulaire, transmis par le chat. Des infections à *B. quintana* ont également été décrites. Le tableau le plus caractéristique est celui d'angiomatose bacillaire lié à *B. henselae*, associant une fièvre prolongée et des lésions cutanées papulo-nodulaires rouge violacé. Des tableaux plus polymorphes sont rencontrés et, en particulier, des fièvres prolongées avec ou sans point d'appel (tel qu'adénopathie, lésions cutanées) pouvant traduire des pathologies telles que la péliose hépatique ou l'endocardite. Ces infections surviennent en général à un stade d'immunodépression très avancée ( $CD4 < 50/mm^3$ ). 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, l'azithromycine 500 mg le 1<sup>er</sup> jour puis 250 mg les 4 jours suivants (*B. henselae*) ou la doxycycline 200 mg/jour (*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 ( $CD4 < 100/mm^3$ ). Si l'atteinte pulmonaire est la plus fréquente, des localisations cutanées ou des tissus mous ainsi que des atteintes disséminées sont décrites. Malgré une bonne sensibilité *in vitro* à de nombreux antibiotiques (principalement cotrimoxazole mais aussi imipenem, amikacine, amoxicilline-acide clavulanique et C3G), le traitement doit être prolongé plusieurs mois ; la mortalité reste élevée avec un risque de rechute à l'arrêt du traitement [93]. 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 gram positif responsable d'une zoonose qui affecte essentiellement les chevaux. Il est considéré comme un pathogène opportuniste chez l'immuno-déprimé chez lequel il peut être responsable de pneumopathies nécrosantes et de localisations abcédées extra-pulmonaires. Le traitement nécessite souvent une intervention chirurgicale associée à une antibiothérapie prolongée (la bactérie est en général sensible aux glycopeptides, imipenem, rifampicine, quinolones).

## Grippe

L'absence de spécificité des manifestations cliniques liées à l'un ou l'autre des deux virus grippaux chez les patients infectés par le VIH amène à envisager de façon indistincte la grippe saisonnière classique et celle due au variant A (H1N1) v [94-96].

## Traitement

Les patients infectés par le VIH présentant au moins une caractéristique de plus grande vulnérabilité [absence de traitement antirétroviral,  $CD4 < 500/mm^3$ , comorbidités dont l'obésité, tabagisme, conditions socio-économiques difficiles (en particulier habitat avec une grande promiscuité, ou en cas d'incarcération)] chez qui un diagnostic possible de grippe a été porté [syndrome respiratoire aigu brutal associant une fièvre supérieure ou égale à 38 °C et des signes respiratoires (toux ou dyspnée)] doivent recevoir un traitement empirique par inhibiteur de la neuraminidase, oseltamivir (1 gélule à 75 mg 2 fois/jour chez l'adulte) ou zanamivir (2 inhalations de 5 mg deux fois/jour chez l'adulte) pour une durée prévisionnelle de 5 jours. Un traitement plus long (10 jours) est justifié au cours des formes sévères et chez les patients très immunodéprimés ( $CD4 < 200/mm^3$ ). Ces modalités

thérapeutiques sont susceptibles d'être modifiées selon l'évolution de la sensibilité des souches virales aux antiviraux, qui mérite d'être régulièrement surveillée.

Les patients infectés par le VIH sans ces facteurs de risque ne relèvent d'un traitement antiviral spécifique que s'ils présentent une forme jugée sévère par le praticien. Lors de fortes périodes épidémiques, les indications de traitement sont susceptibles d'être étendues à tous les patients, qu'ils soient ou non infectés par le VIH.

La mise en place de ce traitement doit être la plus précoce possible (et alors volontiers proposée par un praticien généraliste) mais ne doit cependant pas être récusée en cas de formes graves au-delà de 48 heures de symptômes qui nécessitent, en outre, le recours à l'hospitalisation [97]. Les cas traités en ambulatoire justifient une surveillance pour s'assurer de l'absence d'aggravation dans les 48 h suivant la consultation.

Un tableau clinique atypique ou sévère justifie un recours hospitalier rapide pour la réalisation d'examens complémentaires (dont un prélèvement nasal, pour affirmer ou infirmer le diagnostic de grippe), l'évaluation de la gravité, la décision de mise en route d'un traitement antiviral spécifique et la recherche d'une complication ou d'une affection non grippale [98, 99]. Une suspicion de pneumonie doit impérativement amener à la réalisation rapide d'une radiographie pulmonaire [100]. Chez les patients avec un diagnostic possible de grippe, l'antibiothérapie est indiquée en cas de complication bactérienne suspectée ou prouvée, notamment des voies respiratoires hautes ou basses. Dans cette situation, le choix de l'antibiothérapie prendra en compte l'épidémiologie particulière des pneumonies bactériennes secondaires à la grippe saisonnière (importance de *S. aureus*) et reposera essentiellement, en première intention, sur la prescription d'amoxicilline/acide clavulanique ou, en cas d'allergie à la pénicilline, d'une fluoroquinolone à activité antipneumococcique (en privilégiant la lévofloxacine). Une prise en charge hospitalière est impérative devant un tableau grave d'emblée ou d'évolution insatisfaisante sous antibiothérapie de première intention (réévaluation systématique dans les 48 h suivant l'initiation du traitement) [100].

### **Prophylaxie (en dehors du vaccin)**

En dehors des classiques recommandations comportementales et d'hygiène, il est recommandé que les patients infectés par le VIH, non vaccinés vis-à-vis des virus grippaux, présentant au moins une caractéristique de vulnérabilité (absence de traitement antirétroviral, CD4 < 500/mm<sup>3</sup>, comorbidités dont l'obésité, tabagisme, précarité) et ayant eu des contacts étroits (personnes vivant sous le même toit ou relations intimes) avec des personnes grippées reçoivent le plus tôt possible une prophylaxie par oseltamivir (Tamiflu®) ou zanamivir (Relenza®) selon les mêmes modalités que le traitement curatif. Le vaccin antigrippal est recommandé chez tous les patients infectés par le VIH (voir chapitre « Suivi »).

### **Points forts**

- Une infection opportuniste peut être révélatrice d'une infection par le VIH, en particulier chez des sujets originaires de pays d'endémie.
- 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.
- La mise en route d'un traitement antirétroviral chez un patient traité par des antituberculeux ou par un antifongique impose de tenir compte des interactions médicamenteuses.
- La recrudescence des IST chez les patients infectés par le VIH incite à réaliser régulièrement leur dépistage et à renforcer les messages de prévention.

## Le groupe d'experts recommande :

- de commencer un traitement antirétroviral dans le contexte d'une IO récente :
  - . le plus tôt possible en l'absence de traitement spécifique de l'IO (LEMP, cryptosporidiose) (AIII), en privilégiant pour la LEMP les molécules ayant la meilleure pénétration dans le SNC (BIII),
  - . de façon retardée, deux mois après la mise en route du traitement spécifique en cas de localisation neuro-méningée tuberculeuse ou cryptococcique (BI),
  - . quelques semaines après le début du traitement de l'infection dans les autres situations (AI);
- chez les patients très immunodéprimés ( $CD4 < 100/mm^3$ ), de rechercher et traiter une IO latente ou pauci-symptomatique avant l'introduction des antirétroviraux afin de prévenir l'IRIS (AIII);
- de prescrire une prophylaxie de la pneumocystose (et si besoin de la toxoplasmose) chez les patients ayant moins de  $200 CD4/mm^3$  (ou  $< 15\%$ ) (AI);
- de réaliser un fond d'œil et une PCR CMV tous les 1 à 3 mois chez les patients très immunodéprimés ( $CD4 < 100/mm^3$ ) (AII);
- de dépister les IST au décours de toute prise de risque sexuel et au minimum annuellement la syphilis chez les sujets ayant des partenaires sexuels multiples (AIII);
- lors d'un épisode grippal, de rechercher au plus tôt des facteurs de risque de gravité et/ou la présence d'une pneumonie qui justifierait d'une prise en charge spécifique hospitalière urgente (AIII).

## BIBLIOGRAPHIE

### Pneumocystose et toxoplasmose

1. VAN LUIN M, VAN DER ENDE ME, RICHTER C et al. Lower atovaquone/proguanil concentrations in patients taking efavirenz, lopinavir/ritonavir or atazanavir/ritonavir. *AIDS*, 2010, 24 : 1223-6.
2. 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 : 501-7.
3. 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 : 2217-8.
4. 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 : 168-74.
5. 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 : 662-7.
6. 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 : 666-71.
7. WALKER AS, FORD D, GILKS CF et al. Daily cotrimoxazole prophylaxis in severely immunosuppressed HIV-infected adults in Africa started on combination antiretroviral therapy; an observational analysis of the Dart cohort. *Lancet*, 2010, 375 : 1278-86.

### Tuberculose

8. 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 : 246-56.
9. 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, 42 (7) : 1040-7.
10. ABGRALL S, DEL GIUDICE P, MELICA G et al. HIV-associated tuberculosis and immigration in a high-income country : incidence trends and risk factors in recent years. *AIDS*, 2010, 24 : 763-71.
11. 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.

12. KARIM SSA, NAIDOO K, GROBLER A et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med*, 2010, 362,8 : 697-706.
13. TOROK ME, YEN NTB, CHAU JTH et al. Randomised controlled trial of immediate vs deferred antiretroviral therapy in HIV-associated tuberculous meningitis. 49th ICAAC, Washington, 2009. Abstract H-1224.
14. WENNING LA, HANLEY WD, BRAINARD DM et al. Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53 : 2852-6.
15. 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 (S1) : 38-46.
16. ELZI L, SCHLEGEL M, WEBER R et al. Reducing tuberculosis incidence by tuberculin skin testing, preventive treatment, and antiretroviral therapy in an area of low tuberculosis transmission. *Clin Infect Dis*, 2007, 44 : 94-102.
17. 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 : 737-42.

### Infections à *Mycobacterium avium*

18. 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 : 1080-5.
19. 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*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45 : 217-22.
20. 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 : 1234-43.
21. 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 : 1409-12.
22. 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 : 435-78.

### Infections à CMV

23. LALERAZI J, LINDLEY J, WALMSLEY S et al. A safety study of oral valganciclovir maintenance treatment of cytomegalovirus retinitis. *J Acquir Immun Def Synd*, 2002, 30 : 392-400.
24. 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.
25. 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 : 1042-9.
26. WOHL D, KENDALL M, ANDERSEN J et al. Low rate of CMV end-organ disease in HIV-infected patients despite low CD4+ cell counts and CMV viremia : results of ACTG protocol A 5030. *HIV Clin Trials*, 2009, 10 : 143-52.

### Cryptococcose

27. CHARLIER C, DROMER F, LÉVÊQUE C et al. Cryptococcal neuroradiological lesions correlate with severity during cryptococcal meningoencephalitis in HIV-positive patients in the HAART era. *PLoS One*, 2008, 3 : e1950.
28. BICANIC T, MEINTJES G, WOOD R et al. Fungal burden, early fungicidal activity, and outcome in cryptococcal meningitis in antiretroviral-naïve or antiretroviral-experienced patients treated with amphotericin B or fluconazole. *Clin Infect Dis*, 2007, 45 : 76-80.
29. 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 : 1309-11.
30. PERFECT JR, DISMUKES WE, DROMER F et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease : 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*, 2010, 50 : 291-322.
31. MAKADZANGE AT, NDHLOVU CE, TARARKINDA K et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in Sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis*, 2010, 51 : 1532-8.
32. 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 : 1329-31.

33. 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 : 2183-91.

### **Infections à *Candida***

34. PAPPAS PG, REX JH, SOBEL JD et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis*, 2004, 38 : 161-89.
35. NIVOIX Y, LEVÉQUE D, HERBRECHT R et al. The enzymatic basis of drug-drug interactions with systemic triazole antifungals. *Clin Pharmacokinet*, 2008, 47 : 779-92.
36. 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 : 73-5.
37. YAKIWCHUK EM, FOISY MM, HUGHES CA. Complexity of interactions between voriconazole and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother*, 2008, 42 : 698-703.
38. DAMLE B, LABADIE R, CROWNOVER P et al. Pharmacokinetic interactions of efavirenz and voriconazole in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 65 : 523-30.
39. 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.
40. ABEL S, RUSSELL D, TAYLOR-WORTH RJ et al. Effects of CYP3A4 inhibitors on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 65 Suppl 1 : 27-37.

### **Leishmaniose**

41. 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.
42. DEDET JP. Leishmaniasis, leishmanioses. *Biologie, clinique et thérapeutique*. *Encycl Med Chir Maladies infectieuses*, 2001, 8 : 506-10.
43. MOLINA I, FALCÓ V, CRESPO M et al. Efficacy of liposomal amphotericin B for secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 60 : 837-42.
44. SINDERMANN H, ENGEL KR, FISCHER C et al. Oral miltefosine for leishmaniasis in immunocompromised patients : compassionate use in 39 patients with HIV infection. *Clin Infect Dis*, 2004, 39 : 1520-3.
45. 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 : 143-7.
46. 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 Acquir Immune Defic Syndr*, 2008, 48 : 13-9.

### **Mycoses endémiques**

47. 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 : 807-25.
48. 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 : 105-9.
49. 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 : e77-9.
50. 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 : 1485-9.
51. CHARLES P, LOULERGUE P, VIARD JP et al. Infections fongiques au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Maladies infectieuses*, 8-002-C-10, 2007.

### **Parasitoses intestinales**

52. GARGALA G. Drug treatment and novel drug target against *Cryptosporidium*. *Parasite*, 2008, 15 : 275-81.
53. HEWITT RG, YIANNOUTSOS CT, HIGGS ES et al. Paromomycin : no more effective than placebo for treatment of cryptosporidiosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *AIDS Clinical Trial Group*. *Clin Infect Dis*, 2000, 31 : 1084-92.
54. LAGRANGE-XELOU M, PORCHER R, SARFATI C et al. Isosporiasis in patients with HIV-infection in the HAART era in France. *HIV Medicine*, 2008, 9 : 126-30.
55. 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 : 1373-7.

56. 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). *New Engl J Med*, 2002, 346 : 1963-9.
57. LEWTHWAITE P, GILL GV, HART CA et al. Gastrointestinal parasites in the immunocompromised. *Curr Opin Infect Dis*, 2005, 18 : 427-35.

### Infections à *Herpes viridae*

58. STEWART JA, REEF SE, PELLETT PE et al. Herpes virus infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*, 1995, 21 : 114-20.
59. BALFOUR HH, BENSON C, BRAUN J et al. Management of acyclovir resistant herpes simplex and varicella-zoster virus infections. *J Acquir Immun Defic Syndr*, 1994, 7 : 254-60.

### Leuco-encéphalite multifocale progressive

60. CINQUE P, KORALNIK IJ, GEREVINI S et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-1 infection. *Lancet Infect Dis*, 2009, 9 : 625-36.
61. GASNAULT J, TAOUFK Y. Données récentes sur la leuco-encéphalite multifocale progressive. *Rev Neurol (Paris)*, 2006, 162 : 1, 43-56.
62. DE LUCA A, AMMASSARI A, PEZZOTTI P. Cidofovir in addition to antiretroviral treatment is not effective for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy : a multicohort analysis. *AIDS*, 2008, 22 : 1759-67.
63. BRICKELMAIER M, LUGOVSKOY A, KARTIKEYAN R et al. Identification and characterization of mefloquine efficacy against JC virus in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53 : 1840-9.
64. ELPHICK GF, QUERBES W, JORDAN JA et al. The human polyomavirus, JCV, uses serotonin receptors to infect cells. *Science*, 2004, 306 : 1380-3.
65. CETTOMAI D, McARTHUR JC. Mirtazapine use in human immunodeficiency virus-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch Neurol*, 2009, 66 : 255-8.
66. GASNAULT J, COSTAGLIOLA D, HENDEL-CHAVEZ H et al. Improved survival of HIV-1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy receiving early intensified antiretroviral therapy : the ANRS 125 trial, PLuS One (soumis).
67. TAN K, RODA R, OSTROW L et al. PML-IRIS in patients with HIV infection : clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology*, 2009, 72 : 1458-64.
68. 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 : 449-55.
69. DU PASQUIER RA, KORALNIK I. Inflammatory reaction in progressive multifocal leukoencephalopathy : Harmful or beneficial. *J Neuro Virol*, 2003, 9 (Suppl 1) : S25-S31.

### Syndrôme inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS)

70. FRENCH MA. Immune reconstitution inflammatory syndrome : a reappraisal. *Clin Infect Dis*, 2009, 48 : 101-7.
71. 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 : F1-7.
72. MEINTJES G, LAWN S, SCANIO F et al. For the international network for the study of HIV-associated IRIS. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome : case definition for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis*, 2008, 8 : 516-23.
73. LAWN SD, BEKKER LG, MILLER RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis*, 2005, 5 : 361-73.
74. LORTHOLARY O, FONTANET A, NÉMAIN N et al. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France. *AIDS*, 2005, 19 : 1043-9.
75. 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 : 335-41.
76. MANABE YC, CAMBELL JD, SYDNOR E et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome : risk factors and treatment implications. *J Acquir Immun Defic Syndr*, 2007, 46 : 456-62.
77. BRETON G, DUVAL X, ESTELLAT C et al. Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2004, 39 : 1709-12.
78. CASTELNUOVO B, MANABE YC, KIRRAGA A et al. Cause-specific mortality and the contribution of immune reconstitution inflammatory syndrome in the first 3 years after antiretroviral therapy initiation in an urban African cohort. *Clin Infect Dis*, 2009, 49 : 965-72.

79. PEPPERS DJ, MARAIS S, MAARTENS G et al. Neurological manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome : a case series. *Clin Infect Dis*, 2009, 48 : e96-107.
80. 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 : 2390-2.
81. MEINTJES G, WILKINSON R, MORRONI C et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for the TB immune reconstitution inflammatory syndrome. 16th CROI, Montreal, 2009. Abstract 34.
82. ZOLOPA A, ANDERSON J, POWDERLY L et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections : a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One*, 2009, 4 : e 5575.
83. MEINTJES G, WILKINSON R. Optimum timing of antiretroviral therapy for HIV-infected patients with concurrent serious opportunistic infections. *Clin Infect Dis*, 2010, 50 : 1539-41.

### **Infections sexuellement transmissibles**

84. Institut de veille sanitaire – Février 2010 – Bulletins des réseaux de surveillance des infections sexuellement transmissibles au 31 décembre 2008 – ([www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr))
85. ZETOLA N.M, KLAUSNER JD. Syphilis and HIV infection. *Clin Infect Dis*, 2007, 44 : 1222-8.

### **Infections bactériennes**

86. 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 Medicine*, 2007, 8 : 547-54.
87. GEBU KA, MOORE RD, KERULY JC et al. Risk factors for pneumococcal disease in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis*, 1996, 173 : 857-62.
88. MADEDDU G, FIORI ML, MURA MS. Bacterial community-acquired pneumonia in HIV-infected patients. *Curr Opin Pulm Med*, 2010, 16 : 201-7.
89. Conférence de consensus sur le traitement des infections respiratoires basses. *Méd Mal Infect*, 2006, 36 : S231-72.
90. BÉNARD A, MERCIÉ P, ALIOUM A et al. Bacterial pneumonia among HIV-infected patients : decreased risk after tobacco smoking cessation. ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000-2007. *PLoS One*, 2010, 5 : e8896.
91. SANCHEZ TH, BROOKS JT, SULLIVAN PS et al. Bacterial diarrhea in persons with HIV infection, United States, 1992-2002. *Clin Infect Dis*, 2005, 41 : 1621-7.
92. KOEHLER JE, SANCHEZ MA, S TYE et al. Prevalence of Bartonella infection among human immunodeficiency virus-infected patients with fever. *Clin Infect Dis*, 2003, 37 : 559-66.
93. PINTADO V, GOMEZ-MAMPASO E, COBO J et al. Nocardial infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Microbiol Infect*, 2003, 9 : 716-20.

### **Grippe**

94. SKIEST DJ, KAPLAN P, MACHALA T et al. Clinical manifestations of influenza in HIV-infected individuals. *Int J STD AIDS*, 2001, 12 : 646-50.
95. MARTINEZ E, MARCOS MA, HOYO I et al. 2009 H1N1 virus infection in HIV+ adults. 17<sup>th</sup> CROI, San Francisco 2010. Abstract 802 LB.
96. REYES-TERÁN G, DE LA ROSA-ZAMBONI D, ORMSBY CE et al. Clinical features of subjects infected with human immunodeficiency virus and 2009 A (H1N1) influenza virus. 17th CROI, San Francisco 2010. Abstract 803 LB.
97. KLEIN NC, CHAK A, CHENGOT M et al. Fatal case of pneumonia associated with pandemic (H1N1) 2009 in HIV positive patient. *Emerg Infect Dis*, 2010, 16 : 149-50.
98. NEUZIL KM, COFFEY CS, MITCHEL EF et al. Cardiopulmonary hospitalizations during influenza season in adults and adolescents with advanced HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003, 34 : 304-7.
99. CHOWELL G, BEROZZI S, COLCHERO A et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med*, 2009, 361 : 674-9.
100. 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 : 441-6.

# 16

## Tumeurs

### Épidémiologie

#### **Cancers classant Sida**

Si les incidences des lymphomes non hodgkiniens (LNH) et de la maladie de Kaposi ont beaucoup diminué à l'ère des multithérapies antirétrovirales, leur risque de survenue reste toujours largement augmenté (d'un facteur au moins 20) par rapport à celui de la population générale [1]. Outre l'immunodépression qui constitue le principal facteur de risque de ces cancers, il a été récemment montré qu'une réplication virale non contrôlée constituait un facteur de risque indépendant de survenue des LNH, quel que soit le statut immunitaire [2, 3]. En revanche, le risque relatif de cancer du col est resté stable (environ 5), sans impact clair des traitements antirétroviraux sur les courbes d'incidence [1].

#### **Cancers non classant Sida**

Les études épidémiologiques, y compris les plus récentes, montrent une incidence globale de ces néoplasies deux à trois fois supérieure chez les patients infectés par le VIH par rapport à celle de la population générale, mais sans modification d'incidence à l'ère des multithérapies par rapport à la période précédente [1, 4]. Néanmoins, de grandes disparités existent selon le type de néoplasie. Par exemple, le risque relatif de lymphome de Hodgkin (LH) par rapport à celui de la population générale (estimé à 30) reste augmenté malgré l'utilisation large des antirétroviraux. 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, 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.

#### **Données des études Oncovih et Mortalité 2005**

L'enquête Oncovih (ANRS et Cancéropôle 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-treize tumeurs ont été déclarées, dont 672 décrites chez 668 patients. Les LNH et les maladies de Kaposi restent les cancers les plus fréquents avec 139 cas (dont 10 cas de lymphome cérébral) et 108 cas (dont 25 avec atteinte viscérale), respectivement. Au total, les cancers classant Sida représentent 39 % de tous les cancers diagnostiqués et déclarés en 2006, chez les hommes comme chez les femmes. Chez les hommes, sur 536 tumeurs, les huit localisations les plus fréquemment déclarées étaient les LNH (119), les maladies de Kaposi (93), les cancers de l'anus (49), les cancers du poumon (48), les cancers cutanés hors mélanomes (40), les LH (40), les cancers du foie (32) et les cancers ORL (26). Chez les femmes, parmi 136 tumeurs, les huit localisations les plus fréquemment déclarées étaient les LNH (25), les cancers du sein (19), les maladies de Kaposi (15), les cancers du poumon (15), les LH (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; IQ : 41-55 ans), bien

plus jeune que l'âge de ces cancers dans la population générale (FRANCIM 2000 : 66 ans) et le taux médian de CD4 au diagnostic ( $275/\text{mm}^3$ ; EIQ :  $144-446/\text{mm}^3$ ) bien plus faible que celui observé en 2006 dans la population suivie (ANRS CO4 FHDH :  $454/\text{mm}^3$ ; EIQ :  $312-634 \text{ mm}^3$ ). Dans un cas sur deux, les patients étaient sous associations antirétrovirales avec une charge virale  $< 500 \text{ copies/mL}$  (24 % pour les cancers classant Sida et 62 % pour les cancers non classant Sida).

Dans l'enquête nationale Mortalité 2005, les cancers étaient responsables d'un tiers des décès observés chez les patients infectés par le VIH, dont 42 % de cancers classant Sida et 58 % de cancers non classant Sida [7].

### **Cancer et immunodépression**

Les études publiées par les équipes de la cohorte Aquitaine et de la FHDH montrent des résultats similaires concernant l'association entre immunodépression, même modérée, et risque de cancer non classant Sida chez les patients infectés par le VIH [2, 3]. La première étude, qui concernait 4 194 patients dont 144 ont présenté un cancer non classant Sida, a montré que le risque de présenter un cancer non classant était plus important lorsque le taux de lymphocytes T CD4 était inférieur à  $500 \text{ cellules}/\text{mm}^3$  (risque relatif = 2,07; IC à 95 % : 1,41-3,05;  $p < 0,001$ ). La seconde étude a approfondi ces résultats en prenant en compte plusieurs types de cancers. Elle a montré en particulier que l'odds ratio concernant l'association entre risque de cancer pulmonaire (207 cas inclus) et l'immunodépression variait de 2,2 (IC à 95 % : 1,3-3,6) pour un taux de lymphocytes T CD4 compris entre 350 et  $500 \text{ cellules}/\text{mm}^3$  à 8,5 (IC à 95 % : 4,3-16,7) pour un taux de lymphocytes T CD4  $< 50 \text{ cellules}/\text{mm}^3$  ( $p < 0,0001$ ). Pour les LH, l'odds ratio de cette association variait de 1,2 (IC à 95 % : 0,7-2,2) à 5,4 (2,4-12,1) pour ces mêmes strates de CD4 et pour les cancers du foie de 2,0 (IC à 95 % : 0,9-4,5) à 7,6 (IC à 95 % : 2,7-20,8). Dans ces deux études, les modèles incluant les CD4 actuels donnaient des résultats meilleurs que les modèles incluant la durée d'exposition à des CD4 inférieurs à différents seuils, suggérant ainsi que la restauration immunitaire pouvait permettre de réduire le risque de cancer. À l'inverse, pour les cancers anaux, le risque était accru avec la durée d'exposition à des CD4  $< 200 \text{ mm}^3$  (1,3 par an [IC à 95 % : 1,2-1,5]).

Enfin, les travaux les plus récents montrent que le risque de cancers ORL, pulmonaire (ajusté sur le tabagisme), colorectal est identique chez les patients VIH avec taux de CD4 élevé ( $> 500/\text{mm}^3$ ) et dans la population générale [8].

### **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. Cela suggère qu'il s'agit soit de formes plus sévères et découvertes à un stade paradoxalement plus tardif alors que ces patients sont régulièrement suivis sur le plan médical, soit une prise en charge non optimale [9]. Dans l'étude Oncovih, le taux de survie global à un an est de 73 % (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 %), du foie (47 %) et les LNH (65 % en excluant les lymphomes cérébraux).

### **Prise en charge**

L'ensemble des données épidémiologiques plaide en faveur du maintien ou de l'obtention d'un taux de CD4  $> 500/\text{mm}^3$  pour diminuer le risque de cancer en sus des mesures de prévention habituelles.

Sur le plan curatif, il est important d'insister sur l'intérêt qu'ont les spécialistes de l'infection VIH à participer aux côtés des oncologues-hématologues aux réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) qui, au-delà de leur caractère réglementaire pour définir le projet thérapeutique proposé au patient (décret du 21 mars 2007/JORF du 22 mars), doivent réellement permettre d'optimiser la prise en charge thérapeutique conjointe des pathologies infectieuses et tumorales des patients.

Enfin, il est souhaitable que le statut VIH ne constitue plus un critère d'exclusion pour les études impliquant des thérapeutiques innovantes compte tenu de leur intérêt potentiel pour nombre de patients infectés, en particulier ceux présentant une situation immunovirologique satisfaisante.

## **Infections à papillomavirus humain (HPV)**

### **Infections gynécologiques**

L'infection par les HPV est très fréquente chez les femmes infectées par le VIH y compris traitées par antirétroviraux, avec une prévalence de plus de 60 % quel que soit l'âge [10]. Sa persistance peut entraîner la formation de lésions cervicales intraépithéliales (CIN) dont certaines sont des lésions précancéreuses (les CIN3). Les effets du traitement antirétroviral sur l'infection chronique et le risque de survenue de lésions précancéreuses et de cancer sont au mieux modestes [11]. Il est donc recommandé de proposer systématiquement aux femmes infectées par le VIH un dépistage des lésions induites par HPV grâce à la réalisation d'un frottis cervical lors de la découverte de la séropositivité puis de façon annuelle. Bien qu'établie depuis plusieurs années, cette recommandation reste insuffisamment suivie : il convient d'en améliorer l'application en particulier en optimisant la coopération avec les gynécologues.

#### **Modalités de dépistage (voir figure 1)**

Le frottis cervical étant un bon outil de dépistage chez les femmes infectées par le VIH, il n'y a pas lieu d'y associer une coloscopie systématique [12].

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 à HPV plus fréquente 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 infectées.

#### **Conduite diagnostique en cas de frottis anormal**

Une coloscopie doit être systématiquement réalisée devant toute anomalie cytologique (atypies cellulaires de signification indéterminée ou ASC-US, lésion de bas grade ou LSIL, lésion de haut grade ou HSIL) (voir figure 1). La coloscopie permet de repérer les lésions et d'orienter les prélèvements biopsiques. Elle doit explorer tout le tractus génital à la recherche de lésions associées. Lorsque la coloscopie ne permet pas d'observer l'intégralité des lésions cervicales, notamment vers le canal endocervical, elle doit être suivie d'un curetage de l'endocol.

Lorsque le frottis montre la présence d'ASC-US, une recherche des HPV oncogènes par prélèvement cervical est recommandée. Si la recherche est négative, la coloscopie peut être évitée et on proposera un nouveau frottis six mois après. Si elle est positive, on réalisera une coloscopie, car le risque de développement d'une lésion est alors deux fois plus élevé [13].

#### **Conduite thérapeutique devant une lésion histologique du col utérin**

La conduite dépend du grade de la lésion :

- lésions histologiques malpighiennes de bas grade (CIN 1) : surveillance à type de frottis et coloscopie tous les 6 mois avec biopsie annuelle (sauf en cas de modification mise en évidence à la coloscopie qui impose une biopsie immédiate) ;
- 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 possibles mais la vaporisation laser est contre-indiquée.

### ***Modalités de surveillance postthérapeutique des CIN***

Les modalités de surveillance postthérapeutique des CIN doivent tenir compte de la fréquence élevée des récives (> 50 %) chez les femmes infectées [14]. 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 récive 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).

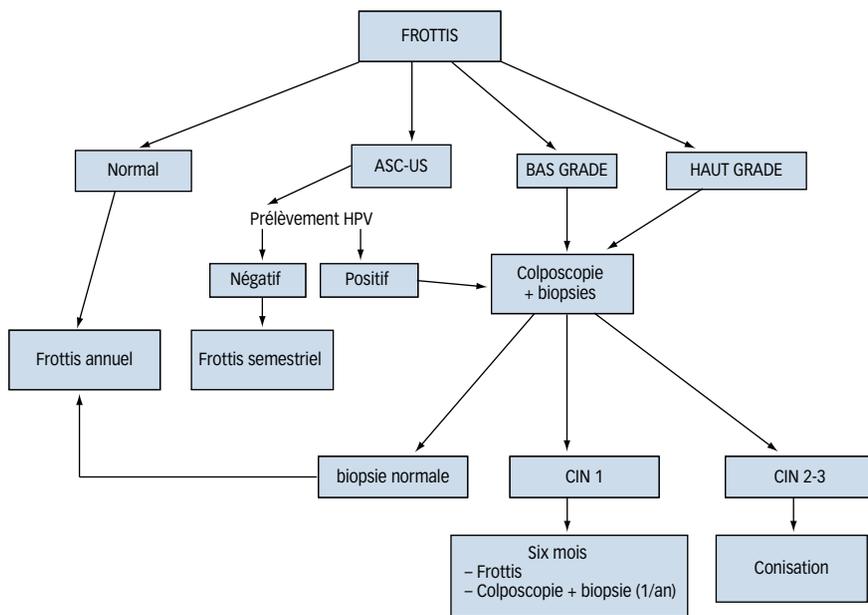
L’hystérectomie peut être envisagée en cas de pathologie associée (fibromes...) ou de récive après conisation. Après hystérectomie, la surveillance comporte des frottis vaginaux réguliers du fait du risque de survenue de lésions à ce niveau.

### ***Indications thérapeutiques et modalités de surveillance postthérapeutique des carcinomes du col utérin***

Dans un carcinome malpighien micro-invasif du col dont l’invasion est  $\leq$  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.

**Figure 1. Dépistage des lésions du col chez les femmes séropositives**



### ***Autres lésions du tractus ano-génital***

Des condylomes vulvaires sont retrouvés chez près d’une femme infectée sur dix. 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 intraépithéliales de la vulve, du vagin et du canal anal liées à l’infection par les HPV sont retrouvées plus fréquemment chez les femmes infectées. Il n’existe pas de consensus pour leur prise en charge. Une trentaine de cas de cancer de la vulve ont été rapportés à ce jour. Les lésions du canal anal sont trois fois plus fréquentes en cas de lésions cervicales.

## Infections anales

L'infection à HPV au niveau du canal anal peut induire des néoplasies intraépithéliales. Parmi celles-ci, les lésions de haut grade sont précurseurs de la survenue du cancer anal. Les condylomes (également appelés crêtes de coq ou papillomes) sont des lésions macroscopiques liées à l'infection par le virus HPV. Ils peuvent être végétants ou plans. Ils sont bénins mais peuvent être associés à une néoplasie intraépithéliale de bas grade jusque dans 50 % des cas [15].

De nombreuses études menées avant l'ère des trithérapies ont mis en évidence une prévalence et une incidence élevées d'infection à HPV du canal anal, surtout chez les homosexuels infectés par le VIH (90 %) mais aussi, à un moindre degré, chez les autres patients infectés (20-50 %) [16-18]. L'impact de la restauration immunitaire sous trithérapie sur la prévalence des néoplasies intraépithéliales anales est encore mal connu. Les études disponibles suggèrent que la restauration immunitaire ne s'accompagne pas d'une réduction de la prévalence de l'infection à HPV et des néoplasies intraépithéliales anales [16-18]. Dans une cohorte de 236 patients majoritairement sous antirétroviraux et n'ayant pas de néoplasie intraépithéliale anale, l'incidence de survenue d'une néoplasie intraépithéliale après une médiane de suivi de 2 ans chez les patients HSH était de 16 %, chez les femmes était de 11 % et chez les patients non HSH était de 10 % [17].

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 [19]. Ainsi, l'incidence globale a significativement augmenté à 40 p. 100 000 patients-années dans la période 1999-2004 (75 p. 100 000 patients-années chez les patients HSH). Le risque de cancer du canal semble être lié à la durée du déficit immunitaire profond et la persistance d'un ARN-VIH plasmatique élevé (risque relatif = 1,3 par année avec un chiffre de lymphocytes CD4+ < 200/mm<sup>3</sup>, risque relatif = 1,2 par année avec une charge virale > 100 000 copies/mL) [20].

### 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 doit également être proposé chez les femmes ayant une néoplasie intraépithéliale du col et chez tout patient ayant un antécédent de condylomes ano-génitaux. 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 (quelques mois si dépistage de lésions HPV induites, un an sinon).

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. L'intérêt de l'anoscopie de haute résolution pratiquée avec l'aide d'un colposcope doit être évalué.

Le dépistage des néoplasies intraépithéliales anales par cytologie est prometteur 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 47 à 93 % et la spécificité de 32 à 92 %. La sensibilité de la cytologie est plus élevée chez les patients infectés par le VIH et, parmi eux, chez les patients ayant un taux de CD4 < 400/mm<sup>3</sup>, en lien avec la surface du canal anal atteinte [21]. Le « gold standard » reste néanmoins l'histologie qui doit être systématiquement pratiquée en cas de cytologie anormale. Il est recommandé que les proctologues et les acteurs de la prise en charge des patients infectés par le VIH 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 néoplasies intraépithéliales anales 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 d'un traitement local spécifique. La stratégie de prise en charge thérapeutique dépend de la sévérité des lésions (néoplasie intraépithéliale de bas grade, néoplasie intraépithéliale 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, la cryothérapie, l'exérèse laser, l'imiquimod (Aldara®) et la podophyllotoxine (Condyline®). Ces lésions ont un fort taux de récurrence qui impose une surveillance postthérapeutique.

Les condylomes (avec ou sans néoplasie intraépithéliale) 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.

## Le vaccin anti-HPV

Deux vaccins préventifs contre l'infection par les HPV retrouvés dans 70 % des cancers du col utérin sont disponibles : Gardasil® actif vis-à-vis des infections à HPV 16, 18, 6 et 11 et Cervarix® actif contre les HPV 16 et 18. Ils sont efficaces chez l'adolescente non infectée par le VIH si administrés avant les premiers rapports sexuels et l'acquisition de l'infection [22]. En France, la vaccination est recommandée à toutes les jeunes filles âgées de 14 ans et une mesure de rattrapage est proposée aux 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.

Peu de données sont actuellement disponibles sur l'efficacité des deux vaccins chez les patients immunodéprimés. Les résultats d'un essai contre placebo du Gardasil® chez des enfants infectés par le VIH-1 montrent que les titres anticorps contre HPV 16 et 18 sont plus faibles que ceux rapportés chez les enfants immunocompétents et que le vaccin semble bien toléré et dénué de risque [23]. Il paraît donc licite de le recommander chez les adolescentes séropositives pour le VIH. La vaccination doit s'accompagner de la poursuite du dépistage par frottis du col utérin selon les recommandations.

Aucune recommandation n'est actuellement établie en Europe dans la population masculine bien que le Gardasil® ait reçu récemment un avis favorable de la FDA pour son utilisation chez les jeunes garçons aux États-Unis.

On dispose d'une seule étude du Gardasil® réalisée chez 112 hommes infectés par le VIH dénués de néoplasie intraépithéliale de haut grade, rapportant une bonne immunogénicité à 28 semaines ainsi qu'une bonne tolérance [24]. L'intérêt du vaccin anti-HPV dans la population adulte non infectée par les HPV oncogènes, en particulier parmi les HSH, est en cours d'évaluation et on ne peut donc pas établir à ce jour de recommandation.

## 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. 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 [25]. Cette poussée, assimilée à un syndrome de reconstitution immunitaire (voir chapitre « Infections »), peut être grave, en particulier dans les formes viscérales. Il est donc recommandé de surveiller étroitement toute maladie de Kaposi dans les trois premiers mois qui suivent l'instauration du traitement antirétroviral afin de proposer un traitement spécifique

si le nombre et/ou la taille des lésions augmentent ou si elles sont fonctionnellement ou esthétiquement gênantes.

Dans les MK cutanées invalidantes, l'adjonction d'emblée de thérapeutiques locales adjuvantes peut être discutée avec un onco-dermatologue : laser, cryothérapie, chimiothérapie intralésionnelle (0,1 mL/0,5 cm<sup>2</sup> d'une solution à 0,2 à 0,3 mg/mL de vinblastine [Velbé®] ou bléomycine ou acide rétinoïque gel topique [Panretin®]) ou radiothérapie. Une chimiothérapie systémique de 2 à 3 mois par doxorubicine liposomale (Caelyx®) peut être discutée pour limiter la progression des lésions dans le contexte de l'IRIS.

Dans le cas de MK évoluée, notamment en présence de lésions viscérales (en particulier pulmonaires) ou devant une poussée sévère contemporaine d'une reconstitution immunitaire, il est recommandé d'initier, après discussion en RCP, une chimiothérapie systémique, parallèlement au traitement antirétroviral. Celle-ci peut également être proposée en cas de survenue de MK chez un patient échappant aux antirétroviraux. La doxorubicine liposomale administrée à la dose de 20 mg/m<sup>2</sup> 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 [26]. Une molécule voisine, la daunorubicine liposomale (Daunoxome®), peut être proposée en alternative à la dose de 40 à 60 mg/m<sup>2</sup> toutes les deux semaines.

En cas d'échec des anthracyclines (environ 50 % des patients), on peut proposer l'usage des taxanes, paclitaxel (Taxol®) et docetaxel (Taxotère®), qui ont montré une efficacité de l'ordre de 60 % dans cette situation [27]. En Europe, seul le paclitaxel, à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup> tous les 15 jours, a l'AMM dans cette indication.

Les nouvelles thérapeutiques ciblées, en particulier sur l'angiogénèse, sont en cours d'évaluation dans des essais thérapeutiques. Récemment, un essai de phase II portant sur 17 patients évaluant le bévacizumab (Avastin®) à la dose de 15 mg/m<sup>2</sup> a montré des résultats encourageants à court terme [28]. Un essai de phase II de l'ANRS (LENAKAP) évaluera l'efficacité du lenalidomide (Revlimid®) chez des patients dont la MK progresse sous antirétroviraux et antracyclines.

La coordination de la chimiothérapie et de la thérapeutique antirétrovirale est décrite plus loin.

## 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 et après discussion en RCP d'onco-hématologie. Le contrôle de la réplication virale VIH par les antirétroviraux est associé à une amélioration significative de la survie des patients traités pour un lymphome. Il convient donc, chez des patients naïfs d'antirétroviraux, de commencer un traitement efficace et, chez des sujets prétraités, de l'optimiser.

Le TEP-scanner a un intérêt additif à la tomодensitométrie et la biopsie ostéo-médullaire dans les lymphomes non hodgkiniens de haut grade de malignité et les lymphomes hodgkiniens, mais il ne se substitue pas à ces examens qui constituent toujours les explorations de référence dans le bilan d'extension. Il doit être interprété par une équipe expérimentée, en particulier compte tenu du risque de faux positifs qui est cependant limité chez les patients à charge virale contrôlée sous antirétroviraux. Le TEP préthérapeutique a un intérêt pour faciliter l'interprétation de la réponse finale et pour éliminer une extension systémique dans des lymphomes cliniquement localisés. En fin de traitement, son intérêt est celui de valider une rémission devant des masses résiduelles au TDM mais il n'est pas indiqué chez des patients avec TDM normal (risque de faux positifs). Les données actuelles ne permettent pas de recommander sa réalisation en cours de traitement ou à distance pour dépister des rechutes [29].

La coordination de la chimiothérapie des lymphomes et de la thérapeutique antirétrovirale est décrite dans le dernier paragraphe.

## **Lymphomes non hodgkiniens (LNH) systémiques**

### **Principes du traitement**

La chimiothérapie de référence reste le protocole CHOP (adriamycine 50 mg/m<sup>2</sup> J1, vincristine 1,2 mg/m<sup>2</sup> J1, cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup> J1, prednisone 40 mg/m<sup>2</sup> 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 et l'ACVBP proposés dans des LMNH plus agressifs (avec score IPI > 1<sup>1</sup>) [30, 31]. 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'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 moins 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 a montré des résultats très satisfaisants chez les patients ayant des CD4 > 200 mm<sup>3</sup> et un score IPI < 2 [32]. En revanche, elle donne des résultats encore insuffisants chez les patients ayant ces critères de mauvais pronostic [32, 33]. L'essai nord-américain AMC O10 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/mm<sup>3</sup> [34].

À ce jour on peut recommander la stratégie suivante devant un lymphome diffus à grandes cellules B :

- patients ayant un taux de lymphocytes CD4 > 50 mm<sup>3</sup> et un score IPI = 0 ou 1 : six cycles de R-CHOP 21 ;
- patients ayant un taux de lymphocytes CD4 > 50 mm<sup>3</sup> et un score IPI > 1 :
  - . soit six R-CHOP 14 ou 4 ACVBP (l'adjonction de rituximab à l'ACVBP est possible et en cours d'évaluation dans les lymphomes agressifs de l'adulte non infecté par le VIH), suivis d'une consolidation avec prophylaxie méningée,
  - . soit chimiothérapie suivie d'intensification après recueil de cellules souches (schéma non encore validé) [35];
- patients ayant un taux de lymphocytes CD4 < 50 mm<sup>3</sup> : décision au cas par cas en fonction des antécédents et de l'état général.

L'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques doit être large, comme chez les patients non VIH.

Les rechutes de lymphomes peuvent être traitées par intensification et autogreffe [36]. Les risques infectieux sont élevés mais des secondes rémissions durables ont été observées chez certains patients.

### **Lymphomes de Hodgkin**

Au cours des lymphomes de Hodgkin, les formes histologiques de type cellularité mixte ou déplétion lymphocytaire sont observées plus fréquemment que dans la population générale, avec une présentation souvent plus péjorative.

Cependant, en dépit de l'agressivité de la maladie chez le patient infecté par le VIH, le pronostic des patients a été amélioré ces dernières années, grâce à l'optimisation des combinaisons antirétrovirales et antitumorales [37]. Dans l'enquête ONCOVIH, la proportion de patients présentant une réponse complète est de 90 % à un an.

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 (de type ABVD) et une radiothérapie complémentaire pour les stades I et II.

Il existe des régimes possibles en cas de réponse partielle ou d'échappement à discuter en RCP d'onco-hématologie.

1. Le score IPI est quantifié de 0 à 3, un point donné pour chacun des critères suivants : LDH > normale, Karnofsky < 60 % (ou ECOG 2 à 4), stade Ann Arbor III ou IV.

## 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 [38]. Sinon, seule la radiothérapie cérébrale associée à une corticothérapie ou des chimiothérapies palliatives seront utilisées.

D'autres types de lymphomes peuvent être observés mais leur sévérité et l'intensité de leur prise en charge thérapeutique justifient un transfert immédiat en onco-hématologie :

- **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. Une prophylaxie méningée intrathécale ou systémique est recommandée.

- **Les lymphomes plasmablastiques** sont des lymphomes diffus à grandes cellules à différenciation immunoblastique avec expression du CD38 et faible expression de CD20, principalement décrits chez des patients très immunodéprimés [39]. Ces proliférations lymphoïdes hébergent l'EBV dans 80 % des cas et intéressent principalement la muqueuse digestive. Les chimiothérapies sont de type CHOP avec parfois association à de l'aracytine haute dose comme dans les lymphomes de Burkitt. Les taux de réponse complète sont d'environ 65 %.

- **Les lymphomes des cavités** (primary effusion lymphoma) sont des proliférations lymphoïdes très proches des lymphomes plasmablastiques, avec la particularité d'une double infection EBV et HHV-8 des lymphocytes B [40]. Ils se manifestent par un épanchement pleural ou une ascite contenant des cellules de type plasmablastiques. Le traitement associe chimiothérapie et contrôle de la réplication du VIH mais les résultats sont assez décevants. L'association avec des drogues limitant la réplication du HHV-8 pourrait être intéressante.

## Maladie de Castleman

La maladie de Castleman (MC) est un syndrome lymphoprolifératif associé au virus HHV-8 et souvent associé 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 IV à une posologie de 100 à 150 mg/m<sup>2</sup>, il permet une régression des symptômes systémiques en 48 h [41]. 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<sup>e</sup> jour à une posologie hebdomadaire d'environ 80 à 120 mg/m<sup>2</sup> [42]. 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 à 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/m<sup>2</sup> pendant 4 semaines consécutives, permet d'obtenir une rémission stable chez 75 % des patients [43, 44]. Ce traitement s'accompagne parfois initialement de poussées de MC spontanément résolutive, mais aussi chez certains patients de poussées de MK. Son indication doit donc être discutée en présence d'une MK non contrôlée. L'intérêt de certains antiviraux comme le ganciclovir ou le cidofovir reste discuté dans cette pathologie [45].

La MC peut se compliquer de l'émergence d'un lymphome agressif HHV-8+ [46]. Cette évolution doit être suspectée devant une réponse incomplète ou de très courte durée lors du traitement.

## Cancers viscéraux non classant

De façon générale et dans l'état actuel des connaissances, il n'a pas été démontré que la prise en charge spécifique d'un cancer, quel qu'il soit, devait différer entre les personnes infectées ou non par le VIH. Toutefois, la prise en compte du statut immunitaire, du traitement antirétroviral et des prophylaxies associées, de la toxicité combinée des différents médicaments et des interactions médicamenteuses est indispensable. C'est la raison pour laquelle la prise en charge des patients infectés par le VIH et atteints d'un cancer doit être multidisciplinaire et impliquer une expertise de l'infection VIH, en oncologie et en pharmacologie [47].

### Cancer broncho-pulmonaire

Le cancer du poumon (CP) est le plus fréquent des cancers non classant Sida dans les pays industrialisés [48]. Le risque de développer un CP dans la population infectée par le VIH est, selon les études, deux à six fois plus élevé que celui de la population générale de même âge et de même sexe, en partie lié au fait que les patients vivant avec le VIH sont plus exposés au tabagisme que la population générale [49]. Cependant cet excès de risque persiste à tabagisme égal ; une étude française a de plus récemment montré que l'immunodépression était un facteur de risque indépendant du tabac [49, 50, 51].

Les patients infectés par le VIH atteints de CP sont plus jeunes au diagnostic (45 ans vs 65 ans) et fumeurs dans 90 à 100 % des cas [52]. Une étude de cohorte nord-américaine a récemment estimé l'incidence du CP à 0,26 p. 100 patients-années chez des sujets VIH vs 0,16 en population générale de même âge (différence significative y compris après ajustement sur le tabagisme) [50]. Lors du diagnostic de CP, le taux moyen de CD4 était de 260/mm<sup>3</sup> dans la cohorte FHDH-ANRS CO4 et de 310/mm<sup>3</sup> dans l'étude Oncovih en 2006.

Il s'agit le plus souvent d'un cancer bronchique non à petites cellules, dont le sous-type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome, reflétant davantage le jeune âge que le statut VIH [53]. La présentation est plus souvent localement avancée ou métastatique que dans la population générale (87 % vs 68 %,  $p < 0,001$  ; stade IIIB-IV) [52].

Dans la population générale, le CP est le cancer le plus létal de tous les cancers. Le pronostic du CP est encore plus mauvais chez les patients infectés par le VIH. Ces malades semblent être moins souvent traités par chimiothérapie que la population générale, pour un même stade TNM, en raison d'une évaluation moins favorable du « Performans Status » (PS). Des taux de progression de 50-70 % après une première ligne de chimiothérapie sont rapportés, alors qu'ils sont habituellement de 20 à 30 % dans la population générale. Outre le rôle du PS, d'autres causes semblent associées à un moins bon pronostic : biologie particulière de la tumeur, immunodépression, interactions médicamenteuses. En revanche, le fait de recevoir une trithérapie antirétrovirale serait associé à une meilleure survie [54].

Aucun essai thérapeutique dédié aux patients infectés par le VIH atteints de CP n'a été réalisé et les standards de la population générale devraient leur être appliqués [55]. Les interactions entre les chimiothérapies et les thérapies antirétrovirales doivent être prises en compte ; elles s'expliquent soit par un métabolisme commun (CYP450), soit par une toxicité additive (voir tableau 1 p. 344), ce qui doit faire discuter chaque traitement en réunion multidisciplinaire. L'essai CHIVA de l'Intergroupe francophone de cancérologie thoracique évaluera en phase II à partir de 2010 l'efficacité et la tolérance de l'association carboplatine et pemetrexed en première ligne sur les CP des personnes infectées par le VIH.

Le sevrage tabagique doit être un axe prioritaire en amont. Certains déterminants du succès du sevrage ont été mis en évidence dans la cohorte Aquitaine (ANRS CO3) : absence de toxicomanie, âge > 50 ans, durée de l'infection par le VIH > 15 ans, > 1 essai de sevrage [56]. Un contact avec un centre antibac, tenant compte des symptômes dépressifs et des codépendances associées, doit être proposé. Dans la population générale, le tartrate de varénicline (Champix®) a une efficacité supérieure aux autres molécules classiquement utilisées telles que le bupropion-LP (Zyban®) ou les substituts nicotiques sous forme de

patches ou gommes. Le Champix® fait l'objet d'une évaluation par l'ANRS par une étude randomisée étudiant son efficacité et sa tolérance (Essai Interactiv).

L'intérêt du dépistage du CP systématique par radiographie thoracique ou TDM n'a jamais été démontré dans la population générale. Le but du projet ELCAP (Early Lung Cancer Action Project) était d'évaluer la place du dépistage systématique par TDM «low dose» chez 1000 volontaires fumeurs, âgés de plus de 60 ans, et asymptomatiques [57]. La prévalence de nodules était de 23 % et seulement 12 % d'entre eux étaient cancéreux (soit 2,7 % du total). Dans 88 % des cas, les nodules étaient bénins (granulomes non spécifiques, tuberculose, aspergillose, histoplasmosse, tumeurs bénignes type hamartochondrome). Dans la population infectée par le VIH, la prévalence de nodules risquerait d'être encore plus élevée compte tenu de la fréquence des antécédents d'infections. Dans l'attente d'études en cours, le dépistage du CP par TDM répété chez le sujet asymptomatique, même fumeur, qu'il soit ou non infecté par le VIH, n'est pas recommandé.

En cas de découverte fortuite d'un nodule < 10 mm chez un patient asymptomatique sur le plan respiratoire, les explorations invasives ne sont, sauf exception, pas recommandées mais une surveillance clinique attentive et scannographique pendant 2 ans est recommandée. La fréquence de surveillance se fonde sur la taille du nodule et sur l'importance du tabagisme des patients [58].

Il est en revanche impératif de réduire le délai diagnostique de CP chez les patients infectés par le VIH (délai d'environ 3 mois dans une cohorte nord-américaine) afin de les prendre en charge au stade le plus précoce possible [52]. Il est important de souligner que, dans cette même étude, une grande proportion de malades chez lesquels un CP métastatique a été diagnostiqué présentait une radiographie pulmonaire normale quelques mois auparavant. Il faut donc être attentif à l'apparition ou la modification du moindre symptôme respiratoire (toux inhabituelle, dyspnée, douleur thoracique, hémoptysie), à une altération de l'état général inexplicable et ne pas hésiter, même en cas de radiographie normale, à réaliser un TDM thoracique et/ou discuter avec un pneumologue la réalisation d'une fibroscopie bronchique.

## Hépatocarcinome

L'incidence et la mortalité associées aux hépatocarcinomes sont principalement à relier à la prise excessive d'alcool et aux co-infections par les virus des hépatites B et C. De nombreux arguments biologiques et épidémiologiques supportent l'idée d'un rôle facilitant du VIH dans la genèse des hépatocarcinomes, incitant à l'obtention ou au maintien d'une immunité la plus élevée possible, d'une charge virale VIH indétectable et donc à 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 en alcool et sur la vaccination contre l'hépatite B. Le dépistage de l'hépatocarcinome par réalisation tous les 6 mois d'une échographie de bonne qualité (complétée d'une IRM hépatique en cas d'image suspecte d'hépatocarcinome ou si l'échographie est d'interprétation difficile) est justifié chez les patients infectés par le VHC présentant une fibrose hépatique sévère (F3 ou F4/cirrhose), qu'ils aient été ou non traités pour leur co-infection. Chez les patients caucasiens co-infectés par le virus B (Ag Hbs+), le dépistage par imagerie est recommandé en cas de fibrose sévère (F3/F4) mais aussi, quel que soit le degré de fibrose, chez les sujets à transaminases et/ou ADN plasmatique élevés (compte tenu de l'oncogénicité du VHB liée à l'activité inflammatoire hépatique); ces restrictions n'existent pas pour les sujets originaires d'Afrique ou d'Asie chez lesquels l'incidence accrue de l'hépatocarcinome amène à proposer un dépistage systématique chez tous les porteurs d'Ag HBS à partir de respectivement 30 et 40 ans [59]. Le dosage de l'alpha-fœtoprotéine n'est plus recommandé dans le cadre du dépistage mais son intérêt persiste dans le suivi thérapeutique (recommandations HAS 2009).

Dans les stades précoces, la radiofréquence, la résection chirurgicale, la transplantation hépatique ainsi que l'alcoolisation tumorale chez les patients non opérables peuvent être proposées. Dans les stades plus tardifs, la chimio-embolisation pourrait améliorer la survie

[14]. Chez les patients non traités pour leur hépatocarcinome, le maintien d'une charge virale VIH indétectable améliore la survie [61].

L'utilisation des inhibiteurs d'angiogenèse de type antityrosine kinase comme le sora-fenib (Nexavar®) est en cours d'évaluation chez les patients infectés par le VIH [62]. Ce type de traitement chez les patients infectés par le VIH pose le problème d'interactions médicamenteuses *via* le CYP450 3A4 qui doivent être anticipées en RCP.

Au total, le traitement optimal pour ces patients devrait être similaire à celui de la population générale, sachant toutefois que l'expérience de la transplantation hépatique reste encore limitée chez les sujets VIH [63].

### **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). Des traitements intensifs doivent être envisagés chez ces patients [64].

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 Epstein-Barr [65], sans oublier le rôle actuel de l'HPV, y compris dans la population générale. 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.

Les cancers cutanés non mélanomes, en particulier les carcinomes baso-cellulaires marqués par des localisations atypiques et souvent multiples au moment du diagnostic, la plupart du temps sur le tronc, surviennent en général dans une population plus jeune avec une augmentation des récives, grevant ainsi le pronostic des patients [66].

### **Prophylaxies des infections opportunistes**

L'immunodépression induite par les chimiothérapies et radiothérapies implique la mise en place d'une prophylaxie systématique de la pneumocystose et de la toxoplasmose cérébrale par cotrimoxazole (1 comprimé à 400 mg/j) et ce quel que soit le niveau initial des lymphocytes CD4. Cependant, la toxicité potentielle du cotrimoxazole devra être prise en compte en fonction du type de cancer et de la nature de la chimiothérapie avec possible relais par des aérosols de pentamidine pour la prévention de la pneumocystose. Au cours du traitement immunodépresseur, la prophylaxie ne sera interrompue qu'après s'être assuré de la présence d'un taux de CD4 > 200/mm<sup>3</sup> depuis 3 à 6 mois.

Lors de chimiothérapies apaisantes, il convient d'évaluer mensuellement, chez les patients ayant une sérologie CMV positive, la PCR CMV afin d'initier en cas de positivité un traitement prophylactique par valganciclovir (Rovalcyte®) (900 mg/jour) jusqu'à la fin des cycles de chimiothérapie. Par ailleurs, la récurrence d'infections herpétiques constitue une indication à un traitement préventif continu par valacyclovir (Zelitrex®) (1 g/j).

## **Chimiothérapie et traitement antirétroviral**

La responsabilité de l'immunodépression, et potentiellement du VIH lui-même, dans les processus d'oncogenèse doit faire proposer chez les patients affectés d'une néoplasie une initiation de traitement antirétroviral (sujets naïfs) ou une optimisation de celui-ci (sujets prétraités en échappement virologique), quel que soit le taux de lymphocytes CD4. Ce traitement doit toutefois prendre en compte les problèmes de toxicité conjuguée des anti-rétroviraux et des antimétabolites. Néanmoins, l'initiation ou le changement de traitement

antirétroviral ne doivent 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 quitte à arrêter transitoirement le traitement antirétroviral.

En cas de suspension thérapeutique, les précautions habituelles concernant les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (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 discuté pour diminuer la morbidité chez 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, fluoro-uracile). Le traitement antirétroviral peut justifier une adaptation des posologies 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+/DNA HBV+). Chez ces patients, un traitement par 3TC, FTC 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 (tableau 1)**

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. Ainsi, l'inhibition du cytochrome P450 3A par les IP et en particulier par le ritonavir peut conduire à un surdosage chimiothérapeutique et à une augmentation du risque de toxicité. La toxicité sera d'autant plus importante que seul le CYP3A participe à l'élimination du cytotoxique (par exemple docetaxel ou alcaloïdes de la pervenche). 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 les IP/r peut entraîner une diminution des concentrations des cytotoxiques et être responsable d'un traitement antitumoral sous-optimal (voir chapitre «Pharmacologie»). Le dosage plasmatique des chimiothérapies n'étant pas réalisé en pratique courante, plusieurs attitudes sont possibles pour limiter les interactions potentiellement délétères : passage à l'atazanavir 400 mg/j non boosté par ritonavir (patient avec charge virale indétectable, historique de résistance génotypique compatible), suspension temporaire des antirétroviraux (de 48 h avant à 48 h après la cure comprenant les antimétabolites), ou remplacement des INNTI ou IP préalablement au début des cures par l'enfuvirtide (T20), le raltégravir ou le maraviroc, si l'histoire thérapeutique du patient l'autorise. En effet, ni le raltégravir (glucuronocconjugué et donc non métabolisé par un CYP), ni le maraviroc (métabolisé par le CYP3A mais ni inducteur, ni inhibiteur de ce CYP) ne font craindre d'interactions médicamenteuses avec les chimiothérapies et leur profil de tolérance est favorable.

Les interactions entre antirétroviraux et méthotrexate, fluoro-uracile ou dérivés des sels de platine sont, en revanche, peu probables compte tenu de l'élimination par voie rénale sous forme inchangée de ces médicaments. En l'absence de données de tolérance, l'utilisation du ténofovir n'est cependant pas recommandée avec les cytotoxiques à élimination rénale exclusive. On veillera cependant à l'absence d'hépatite B sous-jacente.

Si l'effet inhibiteur du ritonavir sur le CYP3A est maintenant bien établi, l'impact des médicaments cytotoxiques, substrats, inhibiteurs ou inducteurs de la glycoprotéine-P (Pgp) sur la pharmacocinétique des IP et des INNTI, possiblement médiée par ce transporteur, n'a pas été évalué.

**Tableau 1. Effet des antirétroviraux sur le métabolisme des médicaments antinéoplasiques**  
(d'après Antoniou T, Tseng AL [67] et Mounier, Katlama et al. [68] mis à jour)

Médicaments antinéoplasiques	Voie métabolique et d'élimination principale	Effet des antirétroviraux sur les concentrations des chimiothérapies associées
<b>Antinéoplasiques cytotoxiques</b>		
<b>Taxanes :</b> Docetaxel (Taxotère*) <sup>1</sup> Paclitaxel (Taxol*) <sup>2</sup>	<b>CYP3A majoritaire</b>	<b>Ritonavir :</b> inhibition importante du métabolisme et augmentation des concentrations des cytotoxiques. Surveiller la tolérance, voire diminuer la posologie  <b>IP sans ritonavir :</b> augmentation modérée des concentrations des cytotoxiques. Surveillance de la tolérance  <b>INNTI :</b> diminution modérée des concentrations des cytotoxiques. Conséquences cliniques non évaluées
<b>Alcaloïdes de la pervenche<sup>1</sup> :</b> Vincristine (Oncovin*) Vinblastine (Velbé*) Vinorelbine (Navelbine*) Vindésine (Eldésine*)		
Étoposide, VP16 (Vépéside*)		
Irinotecan (Camppto*) <sup>3</sup>		
Ifosfamide (HoloXan*) <sup>2</sup> CYP3A4, CYP2B6		
<b>Inhibiteurs de la tyrosine kinase</b>		
Imatinib (Glivec*) <sup>2</sup>		
Erlotinib (Tarceva*)		
Sumatinib (Sutent*)		
Sorafenib (Nexavar*)		
Thiotepa		
Tamoxifène (Novaldex*)		
Exemestane (Aromasine*)		
Bortezomib (Velcade*) <sup>2</sup> CYP3A4 et 2C19		
<b>Corticostéroïdes :</b> Prednisone (Solupred*) Méthyl-prednisolone (Solumedrol*) Dexaméthasone		
Cyclophosphamide (Endoxan*) Dacarbazine (Déticène*) Bendamustine ATU	<b>Autres CYP</b> CYP 2B6, 3A4, 2C CYP1A2 > CYP2E1 CYP1A2	<b>INNTI et ritonavir* :</b> diminution modérée des concentrations des cytotoxiques. Conséquences cliniques non évaluées  * L'effet inducteur potentiel du ritonavir sera renforcé lors de l'association à des IP inducteurs (tel tipranavir).
Melphalan (Alkeran*) Doxorubicine (Adriamycine*) Mitomycine (Amétycine*) Mitoxantrone (Novantrone*) Bléomycine (Bléomycine*)	Autres (conjugaison, etc.)	
Méthotrexate Fluoro-uracile (Fluoro-uracile* et per os Capécitabine*) Cisplatine Carboplatine Oxaliplatine Lenalidomide (Revlimide)	Voie rénale sous forme inchangée	Interactions peu probables  Attention à la <b>toxicité rénale du ténofovir</b>
<b>Anticorps monoclonaux antinéoplasiques</b>		
Rituximab (Mabthera*) Alemtuzumab (Mabcampath*) Cetuximab (Erbix*) Panitumumab (Vectibix*) Trastuzumab (Herceptin*) Bevacizumab (Avastin*)	Dégradation peptidique	Interactions peu probables

## Points forts

- Malgré le bénéfice des antirétroviraux, l'incidence des tumeurs classant Sida mais aussi des cancers non classant est supérieure chez les patients infectés par le VIH à celle observée dans la population générale.
- Il existe une association significative entre l'immunodépression, même modérée, et le risque de survenue de tumeurs chez les personnes infectées par le VIH. L'ensemble des données épidémiologiques plaide en faveur du maintien ou de l'obtention d'un taux de CD4 > 500/mm<sup>3</sup> pour diminuer le risque de cancer en sus des mesures de prévention habituelles.
- Une réplication virale VIH non contrôlée est associée à une plus grande survenue des lymphomes et à une moindre survie des patients traités pour ces néoplasies.
- Les taux de survie à 2 ans après un diagnostic de cancer restent significativement plus faibles chez les patients infectés par le VIH que chez les patients non infectés.

## Le groupe d'experts recommande :

### *Prévention et dépistage*

- de lutter contre le tabagisme non seulement pour limiter les facteurs de risque cardio-vasculaires, mais aussi en raison de la fréquence des néoplasies bronchiques et ORL chez les sujets infectés et de proposer aux patients fumeurs un sevrage tabagique, si possible en relation avec un centre antitabac (AIII);
- de proposer aux adolescentes infectées par le VIH la vaccination anti-HPV dans les mêmes conditions que la population générale (BII);
- de pratiquer tous les ans chez les femmes infectées par le VIH un frottis cervical pour le dépistage des dysplasies (AII). Une coloscopie doit être réalisée devant toute anomalie cytologique (AII);
- de réaliser un examen proctologique 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);
- de dépister systématiquement les co-infections par les virus des hépatites B et C et de les traiter pour limiter l'incidence des cirrhoses et des hépatocarcinomes (AII);
- de réaliser tous les 6 mois, chez les patients infectés par le VHC et/ou le VHB et présentant une fibrose sévère (F3, F4), une échographie hépatique (éventuellement complétée d'une IRM) pour dépister précocement un hépatocarcinome (AII); ce dépistage est également recommandé, quel que soit le degré de fibrose, chez les patients porteurs d'Ag Hbs avec transaminases et/ou ADN-VHB plasmatique élevés [cette condition n'est pas nécessaire chez les patients originaires d'Afrique ou d'Asie] (BIII);
- de favoriser un diagnostic précoce du cancer bronchique, par une attention particulière à la sémiologie respiratoire en particulier chez les patients fumeurs (AII). Le dépistage systématique par imagerie chez le sujet asymptomatique n'est en revanche pas recommandé (AII);

### *Prise en charge*

- de développer les réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) associant hématologues, oncologues et spécialistes de l'infection par le VIH afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique conjointe des pathologies infectieuses et tumorales des patients VIH (AIII);

- d'assurer, chez les patients sans déficit immunitaire majeur, une prise en charge des néoplasies similaires à celle des sujets non infectés par le VIH, impliquant de leur permettre l'accès aux thérapies innovantes (BIII);
- de commencer un traitement antirétroviral chez les patients infectés par le VIH atteints d'une néoplasie et naïfs d'antirétroviraux, quel que soit le taux des lymphocytes CD4 (BIII);
- d'aménager les traitements antirétroviraux pour tenir compte des interactions médicamenteuses avec les chimiothérapies et de la toxicité conjuguée des différents médicaments (BIII);
- d'initier lors de toute chimiothérapie une prophylaxie vis-à-vis de la pneumocystose, de la toxoplasmose et éventuellement de l'infection à CMV ou HSV (AII).

## BIBLIOGRAPHIE

### Épidémiologie

1. 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.
2. BRUYAND M, THIÉBAUT R, LAWSON-AYAYI S et al. Role of uncontrolled HIV RNA level and immunodeficiency in the occurrence of malignancy in HIV infected patients during the combination antiretroviral therapy era : ANRS C03 Aquitaine cohorte. *Clin Infect Dis*, 2009, 49 : 1109-1116.
3. GUIGUET M, BOUÉ F, CADRANEL J et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS C04) : a prospective cohort study. *Lancet Oncol*, 2009, 10 : 1152-1159.
4. BEDIMO RJ, MCGINNIS KA, DUNLAP M et al. Incidence of non-AIDS-defining malignancies in HIV-infected versus non-infected patients in the HAART era : impact of immunosuppression. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 52 : 203-208.
5. ENGELS EA, BROCK MV, CHEN J et al. 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. BONNET F, BURTY C, LEWDEN C et al. Changes in cancer mortality among HIV-infected patients : the Mortalité 2005 Survey. *Clin Infect Dis*, 2009, 48 : 633-639.
8. SILVERBERG M, XU L, CHAO C et al. Immunodeficiency, HIV RNA levels, and risk of non-AIDS-defining cancers. 17th CROI, San Francisco 2010. Abstract 28.
9. BIGGAR RJ, ENGELS EA, LY S et al. Survival after cancer diagnosis in persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, 39 : 293-299.

### Infections à HPV

10. MINKOFF H, ZHONG Y, BURK RD et al. Influence of adherent and effective antiretroviral therapy use on human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive women. *J Infect Dis*, 2010, 201 : 681-690.
11. PARAMSOTHY P, JAMIESON DJ, HEILIG CM et al. The effect of highly active antiretroviral therapy on human papillomavirus clearance and cervical cytology. *Obstet Gynecol*, 2009, 113 : 26-31.
12. 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.
13. 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.
14. MASSAD LS, FAZZARI MJ, ANASTOS K et al. Outcomes after treatment of cervical intraepithelial neoplasia among women with HIV. *J Low Genit Tract Dis*, 2007, 11 : 90-97.
15. 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.
16. PALEFSKY JM, HOLLY EA, EFIRDC JT 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.

17. CONLEY L, BUSH T, DARRAGH T et al. Incidence and predictors of abnormal anal cytology in the study to understand the natural history of HIV/AIDS in the era of effective therapy (SUN). 17th CROI. San Francisco 2010. Abstract 1018.
18. KREUTER A, POTTHOFF A, BROCKMEYER NH et al. Anal carcinoma in HIV-positive men : results of a prospective study from Germany. *Br J Dermatol*, 2010, 162 : 1269-1277.
19. 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 combination antiretroviral therapy. *AIDS*, 2008, 22 : 1203-1211.
20. GUIGUET M, BOUÉ F, CADRANEL J et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS C04) : a prospective cohort study. *Lancet Oncol*, 2009, 10 : 1152-1159.
21. NATHAN M, SINGH N, GARRETT N et al. Performance of anal cytology in a clinical setting when measured against histology and high-resolution anoscopy findings. *AIDS*, 2010, 24 : 373-379.
22. 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.
23. MOSCICKI AB, SONG LY, HANDELSMAN E et al. Safety and immunogenicity of Gardasil in HIV-infected children. 25th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop. Malmö 2009.
24. WILKIN T, LEE J, GOLDSTONE S et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine in HIV-infected men : primary result of AIDS malignancy consortium trial 052. 17th CROI, San Francisco 2010. Abstract 1015.

### Maladie de Kaposi

25. BOWER M, NELSON M, YOUNG AM et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*, 2005, 23 : 5224-5228.
26. 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.
27. 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.
28. ULDRICK T, WYVILL K, KUMAR P et al. A phase ii study targeting vascular endothelial growth factor with the humanized monoclonal antibody bevacizumab in the treatment of patients with HIV-associated Kaposi sarcoma. 17th CROI, San Francisco 2010. Abstract 31.

### Lymphomes

29. DELBEKE D, STROOBANTS S, DE KERVILER E et al. Expert opinions on Positron emission tomography and computed tomography imaging in lymphoma. *The Oncologist*, 2009, 14 (Suppl 2) : 30-40.
30. 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.
31. 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.
32. BOUE F, GABARRE J, GISSSELBRECHT C et al. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2006, 24 : 4123-4128.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. MOUNIER N, SPINA M, SPANO JP. Hodgkin lymphoma in HIV positive patients. *Current HIV Research*, 2010, 8 : 141-6.
38. 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.
39. CASTILLO J, PANTANOWITZ L, BRUCE J et al. HIV-associated plasmablastic lymphoma : lessons learned from 112 published cases. *Am J Hematol*, 2008, 83 : 804-809.

40. CARBONE A, CESARMAN E, SPINA M et al. HIV-associated lymphomas and gamma-herpesviruses. *Blood*, 2009, 113 : 1213-1224.

### Maladie de Castleman

41. OKSENHENDLER E. HIV-associated multicentric Castleman disease. *Curr Opin HIV AIDS*, 2009, 4 : 16-21.
42. 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.
43. GÉRARD L, BÉREZNÉ 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.
44. BOWER M, POWLES T, WILLIAMS S et al. Brief communication : rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med*, 2007, 147 : 836-839.
45. 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.
46. SULLIVAN RJ, PANTANOWITZ L, CASPER C et al. HIV/AIDS : epidemiology, pathophysiology, and treatment of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus disease : Kaposi sarcoma, primary effusion lymphoma, and multicentric Castleman disease. *Clin Infect Dis*, 2008, 47 : 1209-1215.

### Cancers non classant

47. SPANO JP, COSTAGLIOLA D, KATLAMA C et al. AIDS-malignancies : state of the art and therapeutic challenges. *J Clin Oncol*, 2008, 26 : 4834-4842.
48. ENGELS EA, BIGGAR RJ, HALL HI et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer*, 2008, 123 : 187-194.
49. CHATURVEDI AK, PFEIFFER RM, CHANG L et al. Elevated risk of lung cancer among people with AIDS. *AIDS*, 2007, 21 : 207-213.
50. SIGEL K, WISNIEWSKI J, JUSTICE A et al. HIV infection is an independent risk factor for lung cancer. 17th CROI, San Francisco 2010. Abstract 30.
51. GUIGUET M, BOUÉ F, CADRANEL J et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4) : a prospective cohort study. *Lancet Oncol*, 2009, 10 : 1152-1159.
52. BROCK MV, HOOKER CM, ENGELS EA et al. Delayed diagnosis and elevated mortality in an urban population with HIV and lung cancer : implications for patient care. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006, 43 : 47-55.
53. LAVOLE A, WISLEZ M, ANTOINE M et al. Lung cancer, a new challenge in the HIV-infected population. *Lung Cancer*, 2006, 51 : 1-11.
54. LAVOLE A, CHOUAÏD C, BAUDRIN L et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV infected patients with non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2009, 65 : 345-50.
55. SCAGLIOTTI GV, PARIKH P, VON PAWEL J et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2008, 26 : 3543-3551.
56. ENCRENAZ G, RONDEAU BV, BONNET F et al. Determinants of smoking cessation attempts among HIV-infected patients results from a hospital-based prospective cohort. *Curr HIV Res*, 2010, 8 : 212-217.
57. HENSCHKE CI, MCCAULEY DI, YANKELEVITZ DF et al. Early lung cancer action project : overall design and findings from baseline screening. *Lancet*, 1999, 354 : 99-105.
58. MACMAHON H, AUSTIN JH, GAMSU G et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans : a statement from the Fleischner Society. *Radiology*, 2005, 237 : 395-400.
59. BRUIX J, SHERMAN M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2005, 42 : 1208-36.
60. BRUNO R, PUOTI M, FILICE C et al. Management of hepatocellular carcinoma in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Hepatol*, 2006, 44 : S146-150.
61. 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.
62. PERBONI G, COSTA P, FIBBIA GC et al. Sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma in an HIV-HCV coinfecting patient : a case report. *Oncologist*, 2010, 15 (2) : 142-145.
63. DUCLOS-VALLÉE 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.
64. SUTTON L, GUENEL P, TANGUY M. Acute myeloid leukaemia in HIV-infected adults : epidemiology, treatment feasibility and outcome. *Br J Haem*, 2001, 112 : 900-908.
65. 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.

- 
66. PANTANOWITZ L, SCHLECHT HP, DEZUBE BJ. The growing problem of non-AIDS defining malignancies in HIV. *Curr opin Oncol*, 2006, 18 : 469-478.

#### **Chimiothérapie et traitement antirétroviral**

67. ANTONIOU T, TSENG AL. Interactions between antiretrovirals and antineoplastic drug therapy. *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44 : 111-145.
68. MOUNIER N, KATLAMA C, COSTAGLIOLA D et al. Drug interactions between antineoplastic and antiretroviral therapies : implications and management for clinical practice. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2009, 72 : 10-20.

# 17

## Prise en charge des situations d'exposition au risque viral chez l'adulte<sup>1</sup>

La mise en œuvre des recommandations de traitement postexposition (TPE) repose sur un dispositif hospitalier, 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 («AEV» : accident exposant au risque de transmission virale).

Le dispositif actuel repose essentiellement sur des structures hospitalières auxquelles on peut accéder en permanence mais dont la qualité de l'accueil et les capacités de compréhension et d'empathie sont parfois mises en cause par les utilisateurs et les associations de patients. Il comporte les consultations de maladies infectieuses ou de médecine avec une orientation ou une expertise en maladies infectieuses, les consultations de dépistage anonyme et gratuit et, en dehors des heures ouvrables, les services d'accueil des urgences. L'évolution actuelle de l'épidémie et l'emphase mise récemment sur le rôle du traitement antirétroviral dans la prévention de la transmission devraient conduire à élargir ce dispositif à des structures non hospitalières amenées à accueillir des personnes récemment exposées, en particulier les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH).

Le rôle des COREVIH dans la coordination, l'évaluation, la formation et l'adaptation du dispositif doit être réaffirmé. Ils devraient participer à la diffusion de l'information afin que toute personne potentiellement exposée à un risque viral (couples sérodifférents, comportements à risque) connaisse l'existence du dispositif, la possibilité d'accès à une intervention thérapeutique et la nécessité de consulter avec le partenaire. Il apparaît, en effet, que si le dispositif est bien connu des personnels soignants, il est peu connu des personnes infectées par le VIH (dont certaines CDAG hospitalières). En dehors des heures ouvrables, le dispositif repose sur les services d'accueil des urgences. Il est également prévu que les urgentistes puissent, dans les cas de décision difficile (évaluation du risque ou choix du traitement si le sujet source est sous antirétroviraux), solliciter par téléphone l'avis d'un médecin référent. Les médecins des UCSA (unités de consultation et de soins ambulatoires implantées en milieu pénitentiaire), des établissements psychiatriques et des urgences médico-judiciaires doivent également être informés de la conduite à tenir en cas d'AEV.

### Le dispositif de prise en charge et son évaluation

Le dispositif d'accès au TPE fait intervenir des acteurs multiples, médecins infectiologues, médecins urgentistes, pharmaciens, médecins généralistes, avec des compétences diverses et des interventions à des temps différents, ce qui nécessite impérativement une articulation fondée sur des procédures préétablies, garantes de la qualité et de 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 hospitalières). En dehors des heures ouvrables, le dispositif repose sur les services d'accueil des urgences. Il est également prévu que les urgentistes puissent, dans les cas de décision difficile (évaluation du risque ou choix du traitement si le sujet source est sous antirétroviraux), solliciter par téléphone l'avis d'un médecin référent. Les médecins des UCSA (unités de consultation et de soins ambulatoires implantées en milieu pénitentiaire), des établissements psychiatriques et des urgences médico-judiciaires doivent également être informés de la conduite à tenir en cas d'AEV.

1. La spécificité de la prise en charge des accidents d'exposition virale des enfants justifie que des recommandations particulières soient émises. Ces recommandations figurent en annexe du chapitre «Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH», p. 208.

Le dispositif a prévu une prescription initiale dans le cadre de l'urgence, et une réévaluation du bien-fondé et de l'innocuité de celle-ci dans les 48-96 h par un médecin référent pour le TPE, 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 [1].

### **Certains éléments contribuent au 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 (aux périodes d'ouverture de la structure) dans la prise en charge initiale des expositions sexuelles et dans le suivi doit être encouragé et précisé.
- L'implication des services d'accueil des 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 connu ; s'il y a indication de traitement, il devra être commencé au plus tôt, idéalement dans les 4 heures suivant l'exposition. 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 de diagnostic rapide (TDR) dans les laboratoires des hôpitaux disposant d'un SAU paraît indissociable d'une stratégie de qualité de la prescription antirétrovirale.
- Enfin, il faut insister sur la prise en charge globale du patient, sur la *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.

### **Certaines évolutions devraient améliorer et élargir le recours au dispositif**

- L'accès aux TDR devrait être possible dans toutes les structures, y compris non hospitalières, amenées à accueillir des personnes récemment exposées.
- La possibilité d'impliquer des structures extra-hospitalières pour l'initiation et le suivi doit être envisagée. L'élargissement du dispositif pourrait concerner les CDAG, les CIDDIST et des cabinets de médecine générale impliqués dans la prise en charge de patients infectés par le VIH, en particulier ceux situés à proximité des lieux de rencontre gays. L'organisation d'une telle prise en charge suppose la disponibilité d'antirétroviraux sous forme de kits de traitement d'urgence pour quelques jours et pourrait se faire en lien avec les établissements hospitaliers référents de proximité. Les hôpitaux référents pourraient coordonner la formation des intervenants, et la mise à disposition et la traçabilité des kits délivrés dans ces consultations avancées.
- La qualité et la sécurité des soins proposés aux personnes consultant après une exposition potentielle au VIH doivent faire l'objet d'une évaluation menée sous l'égide du COREVIH correspondant, en utilisant par exemple le référentiel élaboré par la SFLS ([www.sfls.aei.fr/epp/sfls-organisme-agree-epp-referentiels-criteres.asp](http://www.sfls.aei.fr/epp/sfls-organisme-agree-epp-referentiels-criteres.asp)).
- Les kits d'urgence doivent impérativement être disponibles dans l'UCSA de chaque établissement pénitentiaire. L'information des personnes incarcérées et des personnels soignants et pénitentiaires doit être assurée sur l'existence et l'utilisation de ces kits.

- Un rapport récent [2] s'inquiète de l'insuffisance d'utilisation du dispositif et des prophylaxies postexposition. On dispose de peu de données permettant de conforter cette appréciation [3, 4]. L'évolution en termes de nombre de recours, taux de prescription, suivi et prescription effective des traitements postexposition est inconnue. Le document de recueil des informations créé par l'InVS permettait une standardisation de la collecte des informations pertinentes facilitant ainsi la décision thérapeutique et l'orientation ultérieure des patients vers des filières adaptées de soins. Depuis plusieurs années, ce dispositif de suivi n'est plus opérationnel même si nombre d'établissements utilisent toujours ce document ou sa version informatisée dans NADIS pour réaliser le suivi. En l'absence de données, il est impossible d'évaluer l'impact des différentes recommandations sur les prescriptions de TPE, ni de mesurer les échecs éventuels du traitement postexposition.

### **Place des services d'urgences dans le dispositif**

Plus de 17 millions de consultations d'urgences ont eu lieu en 2009, dont plus de 3 millions en Île-de-France, sans possibilité de connaître la part des consultations pour AEV. En Île-de-France (données du réseau cyberurgences), sur la base de données issues de 50 services d'urgences, plus de 5 000 AEV ont conduit à un recours à un service d'urgences en 2009. On ne dispose pas de données sur le type des accidents ni le nombre de traitements proposés. Sur la base des données issues de 20 services d'urgences dont le codage est réalisé depuis au moins quatre ans, on constate une augmentation du nombre de recours aux urgences pour AEV (passant de 9 à 18 p. 1 000 entre 2004 et 2009).

L'analyse des AEV vus aux urgences de l'hôpital Bichat-Claude-Bernard montre que cette augmentation a concerné uniquement les accidents d'exposition au sang (AES), c'est-à-dire les accidents concernant les soignants. Les usagers de drogue par voie intraveineuse consultent exceptionnellement pour ce motif (< 1 % des consultations pour exposition au VIH). Le taux de prescription des antirétroviraux reste stable (51 % en 2003 et 51 % en 2009) mais varie en fonction du type d'exposition. La pertinence des prescriptions est difficile à évaluer, mais, sur la base des dossiers examinés en 2008 et 2009, 30 % à 50 % des prescriptions ne sont pas en accord avec les recommandations. Il existe une surprescription du TPE notamment pour les expositions sexuelles avec un partenaire inconnu.

## **Le traitement postexposition (TPE)**

### **Mise en garde : transmission sexuelle et charge virale**

Le risque de transmission sexuelle du VIH est lié à la présence de virus dans les sécrétions génitales. Malgré un traitement antirétroviral puissant et efficace administré au long cours, le VIH peut y rester détectable, même si la charge virale plasmatique est indétectable. Le risque de transmettre le virus par voie sexuelle peut donc persister.

La primo-infection 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. Une étude a montré que 43,8 % des nouvelles transmissions observées chez des couples sérodifférents survenaient dans les 6 à 15 mois après la séroconversion du partenaire source.

### **Information de la personne exposée**

Les personnes exposées doivent être informées des risques infectieux VIH et autres, des modalités du TPE, des incertitudes sur son efficacité (en particulier s'il n'est pas commencé dans les premières heures), des effets indésirables et des interactions possibles, au mieux à l'aide de brochures. Il faut avertir la personne exposée que le TPE, même administré dans les suites immédiates d'une exposition, est susceptible de réduire le risque d'infection VIH sans toutefois totalement le supprimer (des échecs ont été recensés). Il convient d'expliquer et de recommander l'utilisation de préservatifs pendant la période possible

d'infection, et d'indiquer aux personnes ayant présenté un AEV qu'elles doivent s'exclure du don du sang jusqu'à connaissance du statut sérologique définitif.

### **Évaluation du risque de transmission en fonction de la nature de l'exposition (tableau 1 p. 357)**

Dans tous les cas le délai entre l'exposition et le moment de la prise en charge devra être précisé et pris en compte.

#### ***Accidents d'exposition au sang***

Pour le personnel de santé, il convient de déterminer le niveau de risque en notant la profondeur de la blessure 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 (par exemple une aiguille à suture). Il est encore plus faible en cas de projection cutanéomuqueuse. Le risque est minimisé en cas de piqûre au travers de gants.

#### ***Accidents d'exposition sexuelle***

Il existe un gradient dans le risque de transmission du VIH en fonction du type de pratique, allant d'un risque minimal en cas de fellation à un risque maximal en cas de rapport anal réceptif (tableau 1). L'éjaculation du partenaire infecté représente un facteur de risque supplémentaire de contamination, mais d'autres facteurs sont à prendre en compte.

#### ***En ce qui concerne le partage de matériel d'injection***

Il convient de préciser le type de matériel en cause et l'ordre dans lequel les différents usagers se sont injecté le produit.

### **Évaluation du risque de transmission en fonction du statut sérologique de la personne source**

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, le taux de lymphocytes CD4 et surtout la charge virale plasmatique VIH de même que la nature des traitements antirétroviraux antérieurs et en cours ainsi que leur efficacité virologique.

– Si le patient source est connu comme infecté par le VIH, traité et avec une charge virale indétectable depuis plusieurs mois, le risque de transmission par voie sanguine et sexuelle est très faible voire nul. Cependant, la certitude que la charge virale est toujours inférieure au seuil de détection le jour de l'accident est une information qui n'est disponible qu'*a posteriori*. L'initiation d'un TPE dans l'attente de disposer de cette information est donc légitime.

– Si le patient source est connu comme infecté par le VIH et non traité, un TPE doit être proposé, que l'exposition soit sanguine ou sexuelle.

– Si le statut sérologique VIH du sujet source n'est pas connu, il faut, avec son accord (hormis les cas où ce consentement ne peut être exprimé), réaliser une sérologie VIH en urgence.

– Si le statut sérologique du sujet source ne peut être obtenu et s'il appartient à un groupe à haute prévalence VIH, un TPE doit être systématiquement proposé dans les heures qui suivent l'exposition. On gardera à l'esprit qu'un test rapide fait chez un patient source en primo-infection peut être pris en défaut.

### **Décision de mise en route d'un traitement postexposition TPE**

L'indication du TPE est posée en prenant en compte le rapport entre le bénéfice escompté et le risque d'effets indésirables liés au traitement. Le TPE doit être réservé aux situations à risque identifiable de transmission du VIH. Par ailleurs, il convient de savoir écouter avec

empathie la demande d'une personne qui exprime le souhait de recevoir un TPE alors que la situation ne semble pas le justifier et d'apporter toute argumentation de nature à apaiser l'inquiétude et à éviter des mises sous traitement injustifiées.

### **Modalités de prescription du TPE et choix des médicaments**

Il est essentiel de faire comprendre que si le TPE est efficace, il l'est d'autant plus que le délai d'administration est court. Il faut donc s'efforcer de raccourcir au maximum ce délai et de commencer le traitement dans les 4 premières heures qui suivent l'exposition. Il peut être initié au plus tard jusqu'à 48 h après l'exposition mais son efficacité en est réduite.

Ainsi, le TPE doit être accessible dans chaque service d'accueil des urgences et dans les sites hospitaliers chargés des populations exposées telles les UCSA. Il est recommandé de prévoir des kits de traitement d'urgence si la dispensation des antirétroviraux n'est pas réalisée 24 h sur 24 sur le site de prise en charge, en quantité suffisante pour 3 jours de traitement.

Chez l'adulte, le TPE comporte une trithérapie (deux INTI et un IP/r). Du fait du risque de survenue d'effets indésirables graves, il est recommandé de ne pas utiliser l'abacavir, la névirapine ou l'efavirenz. Concernant les INTI, l'association ténofovir + emtricitabine (Truvada® un comprimé par jour) est recommandée. L'association zidovudine + lamivudine (Combivir® 1 comprimé 2 fois par jour) peut être utilisée en particulier en cas d'atteinte rénale préexistante ou de grossesse en cours. Parmi les IP/r, lopinavir/r en forme sèche, à raison de 2 comprimés matin et soir (Kaletra®) associé au Truvada® a été considérée comme l'association la mieux tolérée dans cette indication et peut être recommandée en première intention dans la plupart des cas [8]. L'atazanavir/r, en une fois par jour, associé à deux INTI a aussi été évalué en termes de tolérance, laquelle apparaît moins bonne en raison de la fréquence des ictères ou subictères parfois difficiles à accepter par les sujets traités. Le darunavir n'a pas été évalué dans cette indication. Enfin, l'utilisation de raltégravir n'est pas recommandée actuellement. On dispose d'une seule étude de son utilisation en association avec deux INTI, où elle s'est avérée bien tolérée chez la plupart des sujets [9]. Il devrait être évalué en France. Le recours à des inhibiteurs du CCR5 (Maraviroc®) dans cette indication n'est pas approprié.

Lorsque le sujet source connu est 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. Pour cela, il est recommandé de disposer d'un panel de médicaments antirétroviraux suffisamment large. On peut éventuellement prescrire le traitement du patient source si celui-ci est en succès virologique. Cette alternative doit tout particulièrement être envisagée en amont de tout accident lors d'un entretien entre un patient (source potentielle de transmission), son médecin et son partenaire séronégatif. Une telle automédication peut être utilisée, en urgence, dans les suites d'une rupture de préservatif, mais doit être limitée à quelques prises initiales, avant la consultation auprès d'un médecin référent.

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, antiépileptiques, antivitaminés K, benzodiazépines, traitement de substitution...). Enfin, le choix du TPE (médicaments utilisés, nombre de prises, effets indésirables potentiels) peut être adapté aux conditions de vie de la personne à traiter.

Le TPE est initialement prescrit pour une durée de 48 à 96 h, 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 ou charge virale indétectable confirmée du patient source, réévaluation du risque, mauvaise tolérance. Si le médecin référent décide de poursuivre du traitement, il reconduira la prescription pour une durée totale de 28 jours. Un suivi est nécessaire pendant la

durée du traitement, une évaluation de la tolérance et un bilan sanguin étant en particulier recommandés vers J15.

## **Le suivi après AEV (tableau 2 p. 358)**

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 signes cliniques d'une primo-infection VIH. En cas de sérologie confirmée négative chez le sujet source, et hors situation évocatrice de primo-infection chez lui, il est inutile de poursuivre le traitement et la surveillance. La nécessité d'un suivi médical et sérologique doit être discutée en fonction du statut non seulement VIH mais aussi VHC, voire 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 (AES) et en consultation de médecine pour les expositions non professionnelles.

### ***Dans le contexte d'un accident du travail (AES)***

En ce qui concerne 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 est réalisée jusqu'à la sixième semaine en l'absence de prescription d'un TPE et jusqu'au quatrième mois en cas de prescription d'un TPE. Actuellement, un contrôle sérologique tardif reste indiqué à M3 ou M4 dans le contexte de la réglementation.

En ce qui concerne le VHC, le suivi sera effectué si le patient source est infecté par le VHC et virémique (PCR positive) ou de statut sérologique VHC inconnu. Un traitement antiviral VHC n'est pas recommandé en postexposition. L'important est de dépister rapidement une éventuelle séroconversion qui serait une indication à un traitement anti-VHC. Le suivi comporte une sérologie à J0, une PCR-VHC qui pourra être réalisée à S6 en l'absence de prescription d'un TPE (à faire concorder avec la réalisation de la sérologie VIH de contrôle) ou à J28 (M1) en cas de prescription d'un TPE (à faire concorder avec le dernier bilan sanguin de suivi de la tolérance du TPE) et une sérologie VHC à M3 ou M4 selon le suivi VIH.

En ce qui concerne le VHB, il n'y a le plus souvent aucun suivi nécessaire, quel que soit le statut du patient source, car la plupart des personnels de santé sont vaccinés et répondent à la vaccination (anticorps anti-HBs > 10 UI/L).

Une sérovaccination par immunoglobulines anti-HBs et une injection d'une dose de vaccin doivent en revanche être proposées dans les 72 h aux non-vaccinés. L'usage des immunoglobulines seules est indiqué en aval d'un AEV chez une personne identifiée comme non répondeuse à la vaccination VHB.

### ***Dans le contexte d'une exposition sanguine non professionnelle***

La conduite à tenir est identique à celle de l'exposition professionnelle.

### ***Dans le contexte d'une exposition sexuelle***

Le suivi VIH dure 4 mois ou 6 semaines 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 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 (vaccination à commencer dans les 72 h suivant l'exposition, ce qui peut laisser le temps de récupérer les résultats des sérologies pratiquées à J0 pour étayer la conduite à adopter).

## Points forts

- Les urgences hospitalières sont en première ligne du dispositif de prise en charge des AEV.
- Les situations d'exposition à faible risque (sanguin ou sexuel) au contact de patients traités et à charge virale indétectable peuvent faire discuter l'arrêt du traitement antirétroviral.
- Le suivi des sérologies virales (VIH et VHC) est allégé par rapport à 2008.

## Le groupe d'experts recommande :

- aux COREVIH, de participer à l'organisation du dispositif et à son évaluation et de mettre en place des commissions spécifiques chargées de coordonner ces actions ;
- en l'absence de traitement antirétroviral, de réduire à 6 semaines la durée de suivi des AEV non professionnels, selon les recommandations de la HAS ;
- d'élargir la prise en charge des AEV dans des lieux non hospitaliers, en coordination avec un établissement de proximité référent pour le VIH ;
- de s'assurer de la disponibilité de kits d'urgence dans toutes les UCSA, de la formation des personnels soignants et pénitentiaires et de l'information des personnes incarcérées ;
- de raccourcir le suivi de l'exposition au VHC en ayant recours à la PCR-VHC ;
- de prescrire préférentiellement l'association ténofovir-emtricitabine-lopinavir/ritonavir – sauf circonstances particulières.

Tableau 1. Évaluation du risque et indications de la prophylaxie postexposition vis-à-vis du VIH chez l'adulte

ACCIDENTS EXPOSANT AU SANG		
	Patient source	
Risque et nature de l'exposition	Infecté par le VIH	De sérologie VIH inconnue
<b>Important :</b> – piqûre profonde, aiguille creuse et intravasculaire (artériel ou veineux)	Prophylaxie recommandée	Prophylaxie recommandée
<b>Intermédiaire :</b> – coupure avec bistouri – piqûre avec aiguille IM ou SC – piqûre avec aiguille pleine – exposition cutanéomuqueuse avec temps de contact > 15 minutes Morsures profondes avec saignement	Prophylaxie recommandée*	Prophylaxie non recommandée
<b>Minime :</b> – autres cas – piqûres avec seringues abandonnées – crachats, morsures légères ou griffures	Prophylaxie non recommandée	Prophylaxie non recommandée
EXPOSITIONS SEXUELLES		
	Patient source	
Risque et nature de l'exposition	Infecté par le VIH	De sérologie inconnue
– Rappports anaux	Prophylaxie recommandée	Prophylaxie recommandée si 1. Si rapport homosexuel masculin quel que soit le résultat du TDOR = prophylaxie recommandée.
– Rappports vaginaux	Prophylaxie recommandée*	Prophylaxie recommandée uniquement si personne source ou situation reconnue à risque 1*
– Fellation	Prophylaxie recommandée*	Prophylaxie recommandée uniquement si personne source ou situation reconnue à risque 1*
EXPOSITIONS CHEZ LES USAGERS DE DROGUE		
	Patient source	
Risque et nature de l'exposition	Infecté par le VIH	De sérologie inconnue
<b>Important :</b> – partage de l'aiguille, de la seringue et/ou de la préparation	Prophylaxie recommandée	Prophylaxie recommandée
<b>Intermédiaire :</b> – partage du récipient, de la cuillère, du filtre ou de l'eau de rinçage	Prophylaxie recommandée	Prophylaxie non recommandée

\* AES ou exposition sexuelle (rapport vaginal ou fellation). Dans le cas d'un patient source connu comme infecté par le VIH, suivi et traité, dont la charge virale plasmatique est indétectable depuis plusieurs mois, le TPE pourra être interrompu à 48-96 h lorsque le référent reverra la personne exposée, si la charge virale du patient source s'avère toujours indétectable (contrôle fait juste après l'exposition).

(1) Notion de personne source à risque :

- usager de drogue par voie intraveineuse ;
- homme homosexuel et/ou bisexuel ;
- personne appartenant à un groupe dans lequel la prévalence de l'infection est supérieure à 1 %.

Notion de situation à risque :

- prise de substances psychoactives ;
- partenaires sexuels multiples.

Dans les autres cas d'exposition, les experts considèrent que le rapport bénéfice/risque d'un TPE est insuffisant pour justifier de sa prescription.

**Tableau 2. Suivi biologique de la personne exposée aux virus VIH, VHC, VHB**

	<b>AES traité</b>	<b>AES non traité</b>	<b>Exposition sexuelle traitée</b>	<b>Exposition sexuelle non traitée</b>
J0	NFS, ALAT, 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, créatinine Test de grossesse, Sérologie VIH, Anticorps anti-HBs ou dépistage par anti-HBc. TPHA, VDRL	NFS, ALAT, Sérologie VIH, Anticorps anti-HBs ou dépistage par anti-HBc. TPHA, VDRL
J15	NFS, ALAT créatinine si ténofovir	Pas de bilan biologique	NFS, ALAT créatinine si ténofovir	Pas de bilan biologique
J30	NFS, ALAT créatinine si ténofovir PCR-VHC si PCR-VHC+ chez le patient source	Pas de bilan biologique	NFS, ALAT créatinine si ténofovir TPHA/VDRL Chlamydia	Pas de bilan biologique
S6	Pas de bilan biologique	Sérologie VIH PCR-VHC + ALAT si PCR-VHC + chez le patient source	Pas de bilan biologique	Sérologie VIH TPHA/VDRL Chlamydia
M2	Sérologie VIH	Pas de bilan biologique	Sérologie VIH	Pas de bilan biologique
M3	Pas de bilan biologique	Sérologie VIH Sérologie VHC et ALAT si risque VHC Anti-HBc si non répon- deur ou non vacciné	Pas de bilan biologique	Anti-HBc si non répon- deur ou non vacciné
M4	Sérologie VIH Sérologie VHC et ALAT si risque VHC Anti-HBc si non répon- deur ou non vacciné	Pas de bilan biologique	Sérologie VIH Anti-HBc si non répon- deur 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.

## Suivi VHC

Après un AES exposant au VHC, le suivi est fondé, en France, sur la surveillance des transaminases et des anticorps anti-VHC à 1 mois, 3 mois et 6 mois. En cas de positivité de la PCR-VHC chez le patient source, la réalisation d'une PCR du VHC à J15-21 est proposée en complément [circulaire du 13 mars 2008].

Ce suivi est lourd et coûteux. Une étude récente montre que remplacer le suivi des anticorps et des transaminases par une recherche précoce de l'ARN-VHC est une stratégie moins coûteuse, qui permet de rassurer plus précocement la personne exposée [10]. En effet, l'ARN-VHC dans le sérum est détectable 7 à 21 jours après la contamination, précédant de quelques jours à quelques semaines l'augmentation de l'activité sérique des aminotransférases (généralement un mois après la contamination) [11]. Après la contamination, l'ARN-VHC croît de façon exponentielle (doublement environ toutes les 11 h) jusqu'à une phase « plateau », mais pour certains cette phase de virémie élevée pourrait être retardée [12]. Secondairement, les anticorps anti-VHC sont détectés en moyenne à 50 jours du contage, et de façon retardée en cas d'immunodépression [13].

Cette chronologie justifie le choix d'une détection précoce de l'ARN-VHC par PCR après le contact potentiellement contaminant, complétée par une sérologie VHC entre 3 et 4 mois. La surveillance des transaminases à un et trois mois devrait également être proposée. En cas d'immunodépression, le schéma de surveillance devra être prolongé à 6 mois.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Circulaire n° DGS/RI2/DHOS/DGT/DSS/2008/91 du 13 mars relative aux recommandations de prise en charge des personnes exposées à un risque de transmission du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
2. PIALOUX G, LERT F. Rapport Mission réduction des risques sexuels : prévention et réduction des risques dans les groupes à haut risque vis-à-vis du VIH et des IST, novembre 2009, [www.vih.org/documents/rdrs\\_rapport\\_VL.pdf](http://www.vih.org/documents/rdrs_rapport_VL.pdf).
3. BAJOS N, BOZON B, BELTZER N et l'équipe CSF, Enquête sur la sexualité en France. Pratiques, genre et santé. La Découverte, 2008.
4. LÉOBON A, DROUIN MC, OTIS J, VELTER A. Le Net Gay Baromètre 2009. Sondage sur les usages d'Internet, les modes de vie, la sexualité et les comportements à risques des internautes fréquentant les sites de rencontres gays.  
Disponible en ligne : [www.gaystudies.org/NGB2009FR/NBG2009\\_presse.pdf](http://www.gaystudies.org/NGB2009FR/NBG2009_presse.pdf).
5. LE VU S, LE STRAT Y, CAZEIN F, PILLONEL J, BOUSQUET V, SEMAILLE C et al., et l'Action coordonnée 23 de l'Agence nationale de recherche sur le Sida et les hépatites virales (ANRS). Estimation de l'incidence de l'infection par le VIH en France à l'aide d'un test d'infection récente.  
Disponible en ligne : [www.invs.sante.fr/presse/2009/communiqués/incidence\\_vih191109/incidence\\_vih.pdf](http://www.invs.sante.fr/presse/2009/communiqués/incidence_vih191109/incidence_vih.pdf).
6. JIN F, JANSSON J, LAW M, PRESTAGE GP, ZABLOTSKA I, IMRIE JCG et al. Per-contact probability of HIV transmission in homosexual men in Sydney in the era of HAART. *AIDS*, 2010, 24 : 1-7.
7. 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 (7) : 951-959.
8. W. TOSINI, Y. QUERTAINMONT, B. CHRISTIAN, E. PEYROUSE et al. Évaluation de la tolérance de l'association ténofovir-emtricitabine + lopinavir boosté par ritonavir formulation comprimé (TRUVADA® + KALETRA®) dans le cadre du traitement postexposition (TPE) au risque de transmission de VIH. Présentation orale RICA1 2009. Soumis à publication.
9. MAYER K H, MIMIAGA M J, GELMAN Met al. TenofovirDF/emtricitabine/raltegravir (TDF/FTC/RAL) is safe and well-tolerated for non-occupational post-exposure prophylaxis (NPEP). Communication orale. IAS. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 19-22 July 2009.
10. DEUFFIC-BURBAN S, ABITEBOUL D, LOT F et al. Costs and cost-effectiveness of different follow-up schedules for detection of occupational hepatitis C virus infection. *Gut*, 2009, 58 : 1005-110.
11. FARCI P, ALTER HJ, WONG D, MILLER RH, SHIH JW, JETT B et al. A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med*, 1991, 325 : 98-104.
12. GLYNN SA, WRIGHT DJ, KLEINMAN SH, HIRSCHKORN D et al. Dynamics of viremia in early hepatitis C virus infection. *Transfusion*, 2005, 45 (6) : 994-1002.
13. ALTER MJ, MARGOLIS HS, KRAWCZYNSKI K, JUDSON F, MARES A, ALEXANDER W et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. The Sentinel Counties Chronic non-A, non-B Hepatitis Study Team. *N Engl J Med*, 1992, 327 : 1899-1890.
14. LOT F, ABITEBOUL D. Surveillance des contaminations professionnelles par le VIH, le VHC et le VHB chez le personnel de santé. Situation au 31 décembre 2007.  
Disponible en ligne : [www.invs.sante.fr/publications/lepointfin2007.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/lepointfin2007.pdf).
15. CHÉRET A, POGGI C, TAMALET C, CUQUEMELLE C et al. Is post exposure prophylaxis necessary in cases with blood exposure through fight when HIV status is unknown? 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 19-22 July 2009. Abstract n° CDC052.

## Annexe. Principales données épidémiologiques concernant les risques de transmission virale susceptibles de donner lieu à la prescription d'une prophylaxie antirétrovirale postexposition au VIH

	Fréquence d'exposition	Risques de transmission = Risques moyens susceptibles d'être augmentés ou diminués selon les facteurs associés	Facteurs associés susceptibles d'augmenter ou de diminuer le risque de transmission	Cas documentés
Transmission sexuelle	<p><b>Fréquence de rapports non protégés</b></p> <p><b>Chez les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes :</b></p> <p>39 % des répondants déclarent au moins une pénétration anale sans préservatif avec un partenaire occasionnel dans les 12 derniers mois (Net Gay Baromètre, 2009)</p> <p><b>Chez les hétérosexuels :</b></p> <p>21 % des hommes et 29 % des femmes ayant eu au moins 2 partenaires dans les 12 derniers mois déclarent ne jamais avoir utilisé de préservatif (CSF, 2006)</p>	<p><b>VIH</b></p> <p><b>Fellation réceptive :</b> 0,04 % [0,01-0,17] (Vittinghoff, 1999)</p> <p><b>Rapport anal réceptif :</b> 0,65 % [0,15-1,53] (si retrait) et 1,43 % [0,48-2,85] (si éjaculation)</p> <p><b>Rapport anal insertif :</b> 0,11 % [0,02-0,24] chez les hommes circoncis et 0,62 % [0,07-1,68] chez les hommes non circoncis (Jin, 2010)</p> <p><b>Rapport vaginal :</b> 0,1 % (Downs, 1996)</p> <hr/> <p><b>VHC</b></p> <p>Transmission sexuelle décrite mais rare</p> <hr/> <p><b>VHB</b></p> <p>30 à 80 %</p>	<p><b>VIH</b></p> <p><b>Risque ↑</b></p> <p><u>Lié au partenaire séropositif :</u></p> <p>Charge virale plasmatique élevée (phase de séroconversion notamment)</p> <p>IST concomitante</p> <p>Menstruations, saignements</p> <p><u>Lié au partenaire exposé :</u></p> <p>IST (ulcères génitaux ou inflammation génitale)</p> <p>Menstruations, saignements</p> <p>Ectropion du col de l'utérus chez la femme</p> <p><b>Risque ↓</b></p> <p>Charge virale plasmatique indétectable sous traitement antirétroviral</p> <p>Circoncision chez l'homme exposé</p>	<p><b>VIH</b></p> <p><b>Chez les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes :</b></p> <p>Environ 3 300 [2 830-3 810] contaminations en France en 2008 (Le Vu, 2009)</p> <p><b>Chez les hétérosexuels :</b></p> <p>environ 3 500 [2 610-4 490] contaminations en France en 2008 (Le Vu, 2009)</p>
Transmission sanguine par partage de matériel d'injection chez les UDI	<p><b>Fréquence du partage dans le dernier mois</b> (Coquelicot, 2004)</p> <p>– <b>de la seringue :</b> 13 % des UDI</p> <p>– <b>du reste du matériel :</b> 38 % des UDI</p> <p>– <b>de la pipe à crack :</b> 81 % des UD</p>	<p><b>VIH</b></p> <p>Lors du partage de la seringue/aiguille : 0,67 % (Kaplan, 1992)</p> <p>Lors du partage du reste du matériel (récipient, eau et filtre) : risque non évalué mais plus faible et qui concerne surtout le VHC et le VHB</p> <p>Lors du partage de la paille de snif ou de la pipe à crack : risque non évalué mais plus faible et qui concerne surtout le VHC et le VHB</p>	<p><b>Risque ↑</b></p> <p><u>Lié au partenaire de partage :</u></p> <p>Charge virale plasmatique élevée (phase de séroconversion notamment)</p> <p>Proximité affective</p> <p><u>Lié aux pratiques :</u></p> <p>Nombre d'injections (lié aux caractéristiques du produit)</p> <p>Injection dans un cadre collectif</p> <p>Dernier dans l'ordre d'injection</p> <p>Initiation à l'injection</p> <p><b>Risque ↓</b></p> <p>Charge virale plasmatique faible</p> <p>Nettoyage du matériel (eau de Javel)</p> <p>Premier dans l'ordre d'injection</p>	<p>Environ 70 [0-190] contaminations par le VIH chez les UDI en France en 2008 (Le Vu, 2009)</p>

	Fréquence d'exposition	Risques de transmission = Risques moyens susceptibles d'être augmentés ou diminués selon les facteurs associés	Facteurs associés susceptibles d'augmenter ou de diminuer le risque de transmission	Cas documentés
Transmission sanguine chez les professionnels de santé	<b>Fréquence des AES</b> <b>Données RAISIN 2007 :</b> 7,5 AES pour 100 lits 8,2 AES/100 chirurgiens/an 6,3 AES/100 IDE/an 2,4 AES/100 médecins/an 1,8 AES/100 aides-soignants/an	<b>Risques de transmission lors d'une exposition à du sang (Lot F, 2003)</b> <b>VIH</b> Exposition percutanée : 0,32 % [0,18-0,45] Exposition cutanéomuqueuse : 0,03 % [0,006-0,19]	<b>Risque ↑</b> Lié à l'AES : Piqûre profonde Aiguille IV ou IA contenant du sang « frais » Lié à la source : Charge virale élevée (phase de séroconversion notamment) <b>Risque ↓</b> Lié à l'AES :	<b>VIH</b> Total de 14 séroconversions documentées après AES chez des professionnels de santé, en France, depuis 1985, dont 11 après piqûre avec aiguille IV/IA et 1 après exposition cutanéomuqueuse massive (Lot F, décembre 2009)
		<b>VHC</b> Exposition percutanée : 1,8 % [0-7] 0,5 % [0,39-0,65]	Piqûre au travers de gants ou d'un tissu Aiguille pleine (suture, dextro) ou aiguille IM/SC Lié à la source : Charge virale indétectable	<b>VHC</b> Total de 64 séroconversions documentées après AES chez des professionnels de santé, en France, depuis 1991, dont 42 après piqûre avec aiguille IV/IA, 2 après piqûre avec aiguille pleine et 2 après exposition cutanéomuqueuse (Lot F, décembre 2009)
		<b>VHB</b> Exposition percutanée chez une personne non immunisée : de 6 % (Ag HBe-) à 30 % (Ag HBe+) Intérêt de la vaccination + + + (obligatoire depuis 1991)		<b>VHB</b> Aucune séroconversion rapportée depuis 2005 en France (date de début de la surveillance) (Lot F, décembre 2009)
Transmission sanguine chez les professionnels « autres »	Sont notamment concernés les personnels de sécurité (policiers, personnels pénitentiaires), les personnels chargés de la récupération et du traitement des déchets	Risque de transmission faible, car il s'agit souvent d'expositions cutanéomuqueuses ou d'expositions percutanées avec des aiguilles ne contenant pas de sang ou dont le sang est coagulé et l'infec-tiosité nulle (VHB > VHC > VIH)		2 séroconversions VIH documentées en France : 1 éboueur et 1 transporteur de déchets (Lot F, 1994)
Transmission sanguine hors milieux de soins	Piqûre par seringue abandonnée Contacts cutanéomuqueux avec du sang lors de bagarres, sports violents... Morsures	Risque de transmission exceptionnel, car il s'agit : <ul style="list-style-type: none"> <li>soit de piqûres avec des aiguilles ne contenant pas de sang ou dont le sang est coagulé et l'infec-tiosité nulle</li> <li>soit de contacts cutanéomuqueux qui présentent un risque de transmission exceptionnel (VHB &gt; VHC &gt; VIH)</li> </ul>		<b>VIH</b> Pas de cas documenté dans la littérature internationale suite à une piqûre par seringue abandonnée Quelques cas documentés dans la littérature internationale lors de sports violents, bagarres (Chéret, 2009), morsures profondes avec saignements

	Fréquence d'exposition	Risques de transmission = Risques moyens susceptibles d'être augmentés ou diminués selon les facteurs associés	Facteurs associés susceptibles d'augmenter ou de diminuer le risque de transmission	Cas documentés
Transmission par voie sanguine en milieu de soins chez des patients	Essentiellement au cours d'interventions chirurgicales ou obstétricales, en cas de contact entre le sang d'un soignant et une muqueuse, une peau lésée ou une plaie d'un patient	<b>VIH</b> 1 transmission pour 42000 à 420000 interventions pratiquées par un chirurgien VIH+	<b>Risque ↑</b> Certaines spécialités chirurgicales notamment gynéco-obstétricale, viscérale et vasculaire, et certaines interventions (gestes confinés) Charge virale plasmaticque élevée chez le professionnel de santé <b>Risque ↓</b> Respect des précautions standards (double port de gants, changement régulier des gants ou, en cas de piquûre, utilisation d'aiguilles mousses, techniques du <i>no touch</i> ) Charge virale plasmaticque faible chez le professionnel de santé	<b>VIH</b> 4 cas de transmission soignant-patient publiés dans la littérature internationale, dont 2 en France <b>VHC</b> Environ une vingtaine de cas publiés dans la littérature internationale <b>VHB</b> Plus de cinquante épisodes publiés dans la littérature internationale

**Prévalence en population générale :**

VIH : 0,2 %, environ 150000 personnes fin 2009.

Hépatite C chronique (ARN-VHC+) : environ 220000 personnes en 2004.

Hépatite B chronique (Ag HBs+) : 0,65 % [0,45-0,93], soit environ 280000 personnes en 2004.

# 18

## Conditions de vie pour un succès thérapeutique

Les multithérapies permettent aujourd'hui à la plupart des patients, en particulier lorsque la prise en charge a été initiée tôt après la contamination, de retrouver ou conserver un bon état de santé, de ramener le risque de décès à des niveaux proches des personnes non infectées, de réduire le risque de complications lié à l'infection et cela à long terme. 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 de se projeter dans l'avenir doit rester l'objectif commun de tous les acteurs médicaux, sanitaires ou associatifs.

### Conditions de vie des séropositifs

La maladie VIH survient chez des adultes jeunes en pleine période de construction des projets de vie professionnelle, constitution d'un patrimoine, constitution du couple, 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 font une césure biographique majeure [1]. Ces difficultés liées à la maladie sont aggravées lorsque les personnes atteintes subissent le poids d'autres vulnérabilités sociales ou de facteurs de risque supplémentaires.

Or les représentations sociales de la maladie, les phénomènes de stigmatisation et les pratiques discriminatoires font que, pour beaucoup de personnes encore, ces années de vie gagnées sont 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 psychosociale des personnes.

Après plus de 25 ans de lutte contre les discriminations, le fait d'avoir été victime de discriminations est rapporté avec une fréquence élevée, sans différence marquée en fonction des caractéristiques de sexe, de parcours migratoire ou de mode de transmission.

L'isolement affectif et le sentiment de solitude affectent aussi tous les groupes de patients. Notamment, parmi les patients récemment diagnostiqués, deux tiers déclarent se sentir seuls, sentiment encore plus marqué chez les hommes infectés par rapports homosexuels et chez les jeunes. Cette plus grande fragilité psychologique se traduit dans la fréquence accrue des tentatives de suicide, des conduites addictives, de l'usage des psychotropes [2] et de la dépression [3]; ce sont aussi des facteurs d'aggravation de la maladie [4]. 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 des migrants qui constituent une part importante de la population vivant avec le VIH en France entraîne et renforce une précarité sociale dans le logement (45 % sans logement personnel), et l'activité professionnelle (64 % d'inactifs et une dominante d'emplois précaires chez ceux qui travaillent) au moment du diagnostic. Souvent diagnostiqués rapidement après leur arrivée, ces étrangers malades sont fréquemment en situation irrégulière [5]. Les démarches de régularisation et d'obtention d'une couverture sociale peuvent être longues et les résultats provisoires et incertains. Hommes

et surtout femmes immigrés subissent des difficultés plus importantes que les nationaux, pour trouver un emploi souvent précaire et mal rémunéré [6]. 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 [7, 8].

De façon générale, la pauvreté, en particulier l'insécurité alimentaire, est beaucoup plus fréquente, 2 à 5 fois plus élevée qu'en population générale.

Pour les patients pris en charge dans les dernières années, les taux d'emploi sont étroitement liés aux facteurs qui déterminent la position sur le marché du travail. Ils se rapprochent désormais des niveaux de la population générale pour les personnes les mieux diplômées avec une accentuation des inégalités pour les autres au cours de la maladie [9]. Selon les données de Copana, la perte d'emploi après le diagnostic apparaît principalement liée à l'âge et au statut de l'emploi et indépendante des variables biocliniques de l'infection VIH. Cependant, elle est associée à la survenue d'une hospitalisation quelle qu'en soit la cause. Dans la cohorte PRIMO, la perte de l'emploi est associée à une fréquence accrue d'hospitalisations et de décès [10, 11].

## 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 aux soins...) 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. Ainsi, elle peut donner lieu à une reconnaissance du handicap [12] tel que la loi du 11 février 2005 le définit : « *Constitue un handicap, au sens de la présente loi, toute limitation d'activité ou restriction de participation à la vie en société subie dans son environnement par une personne en raison d'une altération substantielle, durable ou définitive d'une ou plusieurs fonctions physiques, sensorielles, mentales, cognitives ou psychiques, d'un polyhandicap ou trouble de santé invalidant.* » Aussi les personnes touchées par le VIH ont tout intérêt à s'inscrire, précocement, dans une démarche auprès de la maison départementale des personnes handicapées (MDPH), permettant d'accéder à toute une palette de droits et de prestations (prestations financières comme l'allocation aux adultes handicapés (AAH), accompagnement et soutien social et d'accès à l'emploi, aides au logement, avantages fiscaux). L'enjeu pour les soignants est donc de connaître et de s'approprier ces dispositifs.

### Accès aux droits et aux soins

Le système de protection sociale de la France garantit dans la grande majorité des cas une prise en charge médicale pour les personnes, françaises ou étrangères, résidant sur son sol. Cependant, pour les populations démunies, l'obstacle financier reste un frein pour l'accès aux soins : restes à charge, franchises, dépassements d'honoraires, dysfonctionnement des systèmes de dispense d'avance des frais, prestations non couvertes, etc. Le système d'assurance-maladie de base est désormais insuffisant pour garantir une prise en charge et une assurance complémentaire santé s'avère indispensable, même pour les personnes en ALD. L'aide d'un intervenant social s'avère également nécessaire pour faire face :

- aux délais d'instruction des demandes de couverture santé et de régularisation qui s'allongent du fait des contrôles destinés à lutter contre la fraude ;
- aux difficultés d'utilisation d'un système complexe et non uniforme.

Le tableau 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 avec la nature de la couverture (assurance-maladie vs aide médicale d'État) et rend le système difficilement lisible et générateur d'exclusion par ignorance, dissuasion ou renoncement.

Tableau 1. Accès aux droits et aux soins

Situation	Couverture de base	Couverture complémentaire	Spécificités pour les étrangers
Personnes 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 > 626 € et < 752 €* ou gratuite (CMU-C) si ressources < 626 €*	Obligation de détenir un titre de séjour (ou une autorisation provisoire) avec droit au travail
Personne sans activité professionnelle	Ouverture de droit à l'assurance-maladie sur critère de présence en France dit « CMU de base » (cotisation personnelle à payer sauf si ressources mensuelles < 751 €)	Possibilité de complémentaire payante, éventuellement aidée si ressources mensuelles > 626 € et < 752 €* ou gratuite (CMU-C) si ressources < 626 €*	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Obligation de détenir un titre de séjour ou <i>a minima</i> une convocation ou RV préfectorale</li> <li>– Obligation d'ancienneté de présence &gt; 3 mois sauf demandeurs d'asile</li> <li>– Exclusion des communautaires sans droits au séjour</li> </ul>
Personne rattachée comme ayant droit d'un assuré (conjoint, enfant...)	Même couverture que l'assuré	Même couverture que l'assuré (éventuellement avec cotisation supplémentaire)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obligation de séjour régulier pour le majeur</li> <li>Ancienneté de séjour &gt; 3 mois pour les ayants droit d'un assuré CMU</li> </ul>
Étrangers de passage en France	Pas de couverture, sauf l'assurance privée vendue avec le visa qui ne couvre que les urgences		
Étrangers en séjour irrégulier (dont communautaires inactifs)	Aide médicale État si ressource < 626 €	Aide médicale État	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ancienneté de présence en France &gt; 3 mois</li> <li>Le bénéficiaire n'a pas la qualité d'assuré social, pas de carte vitale</li> <li>Pas de prise en charge de prothèse dentaire ni lunettes, ni accès aux établissements médico-sociaux</li> </ul>
	Pas de couverture si ressources > 626 €		
Personne sans domicile ou sans justificatif	Selon le statut professionnel et administratif		
	Droit à une domiciliation même pour les étrangers en séjour irrégulier bien que difficile en mairie (centre communal d'action sociale ; CCAS), en dépit de leur obligation, ou auprès d'une association agréée		

\* Au 1<sup>er</sup> juillet 2009.

### Prise en charge à 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 % dès le diagnostic de l'infection. 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 le faire en établissant un protocole de soins (voir encadré 1), en concertation avec le ou les médecins spécialistes qui suivent le patient pour cette affection (voir encadré 2). 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.

Pour les étrangers relevant de l'AME, la demande d'ouverture de l'ALD peut être anticipée dès que les démarches de régularisation et d'accès à la CMU sont en cours.

Fin 2008 [13], 89911 patients sont en ALD pour l'infection à VIH, soit environ 1 % du total des ALD. La croissance des ALD 7, de 4 % par an, correspond au nombre de nouvelles déclarations de séropositivité et renseigne sur l'augmentation de la file active des patients suivis. Elle ne contribue que pour 0,7 % à l'augmentation totale des ALD.

L'ALD est mentionnée dans la carte vitale. Cette carte ou son attestation ne peuvent être exigées par une assurance, une banque ou un employeur, la rupture de confidentialité pouvant amener à des situations de discrimination et de stigmatisation. Aussi est-il possible d'obtenir auprès de la caisse primaire d'assurance-maladie (CPAM) une attestation ne mentionnant pas l'ALD.

### 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 % les soins figurant sur le formulaire et qui n'ont pas été cochés par le médecin-conseil.

Le guide médecin établi par la HAS pour l'ALD 7 : « Infection par le virus de l'immuno-déficience humaine (VIH) » ainsi que la « liste des actes et prestations » qui y est jointe – téléchargeables sur le site [www.has-sante.fr](http://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](http://www.ameli.fr).

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 (comorbidité, complications thérapeutiques, etc.), ils seront alors pris en charge à 100 % après accord du médecin-conseil.

Si les actes et prestations nécessaires ne disposent pas de recommandations HAS ou en cas d'affections multiples et complexes, la rédaction peut être faite de façon plus synthétique, par une formulation globale.

Un guide de rédaction du protocole de soins est téléchargeable à l'adresse : [www.trt-5.org/IMG/pdf/EPProtocoloSoin-LoDef-2.pdf](http://www.trt-5.org/IMG/pdf/EPProtocoloSoin-LoDef-2.pdf).

Ce protocole de soins doit être renouvelé régulièrement par le médecin traitant, en concertation avec le patient et avec les autres médecins correspondants intervenant dans le suivi du patient, actualisé en fonction de l'évolution de la prise en charge.

Les patients dont l'ALD a été mise en place avant la réforme de 2004 instaurant le protocole de soins doivent le faire établir, sans quoi ils s'exposent à une rupture de remboursements inopinée qui varie avec l'appréciation locale de chaque CPAM.

### *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 [14].

### Parcours de soins coordonnés

La coordination des soins est essentielle dans une logique de prise en charge globale. Elle repose sur le médecin traitant, élément central du parcours de soins coordonnés. Aussi, pour les personnes séropositives, le choix d'un médecin traitant avec lequel une relation de confiance est établie est déterminant. Ce rôle est en principe dévolu à un médecin généraliste. Le médecin responsable du suivi de l'infection par le VIH peut assurer la fonction de médecin traitant. Mais il peut aussi se positionner comme « médecin correspondant ».

Le respect du parcours de soins coordonnés assure aux patients des remboursements non pénalisés.

Information plus complète : [www.ameli.fr](http://www.ameli.fr)

### *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 € annuels, n'incluant pas la dépense d'une complémentaire santé, pour financer leurs soins [15]. En effet, restent à leur charge les déremboursements de certains médicaments, les dépassements d'honoraires et les actes non inscrits à la nomenclature de l'assurance-maladie (par exemple, certains actes de kinésithérapie), le forfait hospitalier (18 € par jour), le forfait de 1 € par consultation et le forfait de 18 € sur les actes hospitaliers lourds (sauf soins en rapport avec ALD), les franchises médicales applicables aux personnes en ALD à l'exception des mineurs, des femmes enceintes et des bénéficiaires de la CMU-C (0,50 € par boîte de médicament).

Pour les assurés en ALD bénéficiant de l'avance des frais, le recouvrement des franchises peut s'opérer plus de deux ans après une consultation lors du règlement de prestations en espèces. Ce recouvrement peut alors concerner d'importantes sommes, le cumul des plafonds de 50 € des franchises et des forfaits s'élevant à 200 € : une telle somme prélevée en une fois peut occasionner une insécurité économique forte pour les malades disposant de faibles ressources. Sachant cela, ces personnes peuvent renoncer à des soins sans dispense d'avance de frais (médecine de ville, notamment en cas d'urgence, soins dentaires, etc.).

### *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.

Si la majorité de la population dispose d'une couverture complémentaire, ce n'est pas le cas de la majorité des personnes les plus démunies qui la jugent trop cher [16]. Le bénéfice d'une couverture complémentaire santé est très lié au niveau de revenu et le taux d'effort augmente avec la décroissance des revenus [17]. De ce fait, pour les plus démunis, les offres des organismes complémentaires sont plus restreintes, proposant une couverture plus réduite dont le prix<sup>1</sup> est d'autant plus dissuasif que les cotisations ne cessent d'augmenter.

Paradoxalement, les bénéficiaires des minima sociaux (AAH, RSA [18] adjoint à une activité) sont au-dessus du seuil d'accès à la CMU complémentaire (CMU-C). Pour les bénéficiaires du RSA, l'accès à un emploi, surtout s'il est précaire, provoque des ruptures de droit et la lenteur administrative entraîne des reports ou des renoncements aux soins [19].

### *Aide à la complémentaire santé*

L'aide à la complémentaire santé (ACS) [20], réexaminée chaque année, ne prend que partiellement en charge le montant de la cotisation. Elle laisse le demandeur négocier seul auprès d'une compagnie d'assurances et laisse un important reste à charge. Le dispositif connaît une lente montée en charge malgré les augmentations des montants accordés. Les différents critères liés au handicap (taux d'incapacité, AAH, majoration et allocations diverses) induisent des effets de seuil excluant des personnes de l'ACS sans logique au regard de leurs besoins.

### *Accès aux soins des personnes étrangères*

Les personnes étrangères, à condition d'être en situation régulière, bénéficient théoriquement des mêmes droits d'accès que les nationaux. Elles sont pourtant en plus grande difficulté. Selon l'InVS, 6 % ne sont couvertes par aucune prise en charge maladie<sup>2</sup>. Les étrangers en situation irrégulière, résidant en France depuis plus de trois mois, relèvent de l'AME (16 % selon l'InVS et 23 % dans la file active du COMEDE)<sup>3</sup> dont la lourdeur des procédures entrave l'accès aux soins.

1. 4<sup>e</sup> Rapport d'évaluation fonds CMUC, septembre 2009.

2. 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.

3. Rapport d'activité du CoMEDE 2006.

Depuis mars 2010, les bénéficiaires de l'AME, lors de l'ouverture ou du renouvellement de leurs droits, se voient remettre non plus une attestation papier, mais une carte plastifiée avec leur photo. Les modalités (peu de guichets par département, remise en main propre...) et les délais de délivrance laissent les intéressés sans justificatif de leurs droits.

Les étrangers récemment arrivés en France (moins de 3 mois) ne sont couverts que dans des conditions d'urgence vitale (Fonds pour les soins urgents et vitaux).

### *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'une carte de séjour temporaire «vie privée et familiale» en principe délivrée pour un an renouvelable incluant le droit de travailler.

La procédure s'appuie sur l'avis médical rendu au préfet par le médecin de l'agence régionale de santé (ARS) sur la base d'un rapport médical écrit établi par un praticien hospitalier ou un médecin agréé. Le préfet examine les conditions administratives (durée de présence en France et absence de menace à l'ordre public).

En matière de VIH, les indications des circulaires de la Direction générale de la santé<sup>1</sup> sont parfois appréciées de manière restrictive, notamment pour les personnes asymptomatiques sans traitement, alors même qu'un renvoi au pays constitue pour elles un risque considérable.

Les associations recensent régulièrement des difficultés pratiques, voire des «illégalités administratives<sup>2</sup>» complexifiant les procédures. Certains médecins inspecteurs de santé publique (MISP), désormais médecins de l'ARS, ont fait état de pressions de la part des services préfectoraux traitant de l'immigration<sup>3</sup>. Des fiches décrivant l'accès aux soins par pays<sup>4</sup> mais pas leur accessibilité effective sont fréquemment utilisées par des préfetures de façon automatisée sans prise en compte de l'avis du médecin de l'ARS. En avril 2010, le Conseil d'État a souligné que l'accès effectif à un suivi médical suppose que les conditions socio-économiques des personnes leur permettent d'en bénéficier. Les restrictions pratiques sont telles que les étrangers qui en ont les moyens sont parfois 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 carte de séjour temporaire (CST) d'un an avec droit au travail, conduisant à la suppression de prestations sociales, voire à une perte d'emploi. Tout document prouvant que des démarches sont en cours auprès d'une préfecture suffit pour ouvrir et renouveler des droits à la CMU [21]

Le droit au séjour pour raison médicale étant parfois considéré comme temporaire, l'accès à une carte de résident de 10 ans et au regroupement familial, bien que légalement reconnu, est extrêmement restreint.

Les étrangers qui accompagnent au quotidien un proche séropositif au VIH peuvent prétendre à un titre de séjour limité à 6 mois et sans droit au travail.

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» confirmée par la circulaire du 23 octobre 2007.

2. Rapport d'activité 2009 du Comede et Rapport d'observation de l'ODSE (Observatoire du droit à la santé des étrangers), 2009.

3. Voir lettre du Syndicat des médecins inspecteurs de santé publique à M<sup>me</sup> La Ministre de la Santé, 28 septembre 2007 ; [www.smisp.fr/spip.php?article119](http://www.smisp.fr/spip.php?article119).

4. Voir pétition avril 2007 «Peut-on renvoyer des malades étrangers mourir dans leur pays?» <http://www.medecinsdumonde.org/fr/Presse2/Dossiers-de-presse/France/Peut-on-renvoyer-des-malades-mourir-dans-leur-pays>.

### ***Les permanences d'accès aux soins de santé (PASS)***

Mises en place en 1999 dans le cadre de la loi de lutte contre les exclusions, ce sont des dispositifs hospitaliers médico-sociaux. Ils ont pour objectifs d'aider à accéder aux soins à travers des consultations de médecine générale ainsi que de retrouver des droits par une approche sociale. Début 2010, environ 450 sont répertoriées en France, le plus souvent rattachées à des services d'urgences, mais de composition et de fonctionnement très divers. Lorsqu'elles sont fonctionnelles, les PASS doivent notamment permettre l'accès au plateau technique hospitalier ainsi qu'à la délivrance gratuite de médicaments. Des PASS dentaires et psychiatriques se créent dans certains hôpitaux généraux et spécialisés.

### ***Hébergement et logement***

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. 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 dépendent de l'état de santé mais aussi de la situation sociale et familiale. Certaines personnes rencontrant des difficultés d'intégration (migrants étrangers, transgenres, usagers de drogues) ou des troubles psychiatriques ou neurologiques rencontrent des difficultés d'accueil ou d'accès.

La séropositivité constitue parfois un frein à l'admission dans les dispositifs de droit commun.

Enfin, les besoins en structures d'hébergement ne sont pas réellement évalués, 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 dans la journée. Cependant, ces dispositifs doivent rester transitoires [22]. 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 [23] sont destinés à accueillir un public en grande précarité, sans domicile, en sortie d'hospitalisation, nécessitant des soins infirmiers, pour une durée limitée de 2 à 3 semaines. La place des personnes séropositives y est marginale (1 % des passages environ) <sup>1</sup>. Ces lits sont situés à proximité des établissements de santé et ont établi des conventions avec certains services. Les modes de sortie demeurent aléatoires.

Des lits d'accueil médicalisés ont été installés de façon expérimentale [24] dans trois régions. Ils permettent en l'absence de domicile une prise en charge de soins médicaux et paramédicaux avec un accompagnement social adapté.

Les centres d'hébergement d'urgence permettent des séjours sans condition de statut administratif, mais ils 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. Certaines associations de lutte contre le VIH proposent des nuitées d'hôtel dans le cadre d'un programme d'urgence mobilisable rapidement, mais n'allant pas au-delà de quelques jours.

Les centres maternels accueillent des femmes avant ou après leur accouchement, mais refusent parfois les femmes séropositives.

1. Enquête en cours DGAS non publiée; 671 places en 2008 (dont 200 en cours d'installation) projet de 1000 places à l'horizon 2011.

### ***Appartement de coordination thérapeutique (ACT)***

Une des missions des ACT est d'accompagner la personne vers une intégration 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 une coordination et un accompagnement médical soutenu et sur des critères de vulnérabilité sociale ou psychologique. Certains ACT posent des conditions à l'entrée (titre de séjour, ressources minimales)<sup>1</sup>.

En moyenne, les durées de séjour sont souvent plus longues que l'état des personnes ne le nécessite – en Île-de-France, 20 % des personnes présentes (versus 32 % en 2006) pourraient en théorie quitter l'ACT pour un logement autonome<sup>2</sup> – par insuffisance des solutions d'aval (logements sociaux ou solutions pour personnes en perte d'autonomie).

En 2009, on recense 1 168 places d'ACT<sup>3</sup> qui ne sont plus spécifiquement dédiées aux personnes infectées par le VIH depuis 2002. Actuellement, 32 % des places sont occupées par des personnes relevant d'autres maladies, contre 20 % en 2006 (18 % en Île-de-France et 43 % en province, source FNH-VIH). Le plan pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques<sup>4</sup> prévoit la création de 900 places supplémentaires de 2007 à 2011. Dans ce contexte, les besoins des personnes VIH doivent continuer à être pris en compte. En particulier, la prise en charge des enfants de mères séropositives au VIH accueillies dans les ACT (162 enfants en 2008) n'est pas financée. D'autres publics spécifiques sont insuffisamment pris en compte, les personnes sortant de prison, celles bénéficiant d'une mesure de suspension de peine pour raison médicale et les personnes transgenres (voir chapitre « Organisation des soins »).

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.

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 (source FNH-VIH); 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 sont nécessaires afin d'en déterminer l'intérêt et d'envisager leur développement. Une étude nationale est en cours. Elle a pour objectif de faire un état des lieux des dispositifs accueillant des PVVIH, d'évaluer leurs besoins et l'adéquation des réponses apportées en termes qualitatifs et quantitatifs<sup>5</sup>.

### ***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 plate-forme interassociative pour le logement Sida (PILS) à Paris a amené des associations à se regrouper pour négocier et obtenir un contingent de places d'hébergement auprès des bailleurs sociaux. Cette initiative pourrait être développée sur le territoire national.

Le droit au logement opposable a désormais inscrit dans la loi [25] l'accès au logement et son maintien dans certaines situations prioritaires dont font partie les personnes vivant avec le VIH. Les demandeurs ont intérêt à se faire assister par des professionnels ou des

1. Voir l'annuaire national des appartements de coordination thérapeutique et des autres hébergements VIH. FNH-VIH et autres pathologies. Décembre 2009.

2. Rapport d'activité de la FNH-VIH 2008 ; 57 répondants sur 66 structures enquêtées.

3. Bilan DGS au 1/6/2009. Le Plan national de lutte contre le VIH et les IST 2005/2008 a permis la programmation de 150 places par an.

4. [www.sante.gouv.fr/html/dossiers/plan\\_maladies\\_chroniques/plan.pdf](http://www.sante.gouv.fr/html/dossiers/plan_maladies_chroniques/plan.pdf), mesure 11.

5. Étude Plein sens sur les dispositifs d'hébergement créés dans le champ du VIH et accueillant des personnes atteintes du VIH/Sida ou d'une autre pathologie chronique lourde et en état de fragilité psychologique et/ou sociale financée par la DGS. Résultats prévus au dernier trimestre 2010.

associations, car le processus est complexe <sup>1</sup>. Le premier bilan réalisé montre un important décalage entre les demandes et l'accès effectif, particulièrement en Île-de-France. Sur 100 000 dossiers déposés au niveau national, 11 000 ménages ont été relogés et 1 000 hébergés.

### ***Maintien à domicile, aide au retour à domicile***

Les services de soins infirmiers à domicile (SSIAD), qui assurent une coordination des soins infirmiers et aides-soignants, peuvent être utiles pour faciliter le retour ou le maintien à domicile.

Un dispositif d'aide à domicile spécifique au VIH, créé dans les années 1990 [26], permet d'assurer une aide à la vie quotidienne en s'appuyant sur des services d'aides ménagères volontaires et formées. Les interventions sont possibles au domicile, dans les ACT, voire les CHRS. Ce dispositif est coordonné au niveau départemental pour évaluer les besoins et assurer le suivi des situations.

Ce dispositif rencontre des difficultés croissantes de fonctionnement. Les pratiques et situations sont hétérogènes selon les départements, le personnel est fréquemment remplacé et les coûts de gestion apparaissent disproportionnés. Les services hospitaliers font état de demandes non satisfaites dans des délais convenables. Le financement repose sur les crédits des ARS et des cofinancements des CPAM et des conseils généraux. Or ces acteurs s'interrogent sur la légitimité à financer un dispositif spécifique d'aide à domicile coexistant avec des dispositifs de droit commun (au titre du handicap, de l'âge, de la situation familiale...). Les files actives semblent avoir diminué du fait de ces difficultés et des réorientations vers le droit commun, impulsées par les DDASS. Un groupe de travail national réuni en 2009 par la DGS a néanmoins confirmé les points forts de ce dispositif : possibilité d'admission en urgence, formation des personnels, coordination, accessibilité financière pour les bénéficiaires. L'évolution de ce dispositif « expérimental », en cours d'évaluation, doit donc être discutée au regard de ces questionnements, de la mise en place des ARS, des besoins médicaux et sociaux des PVVIH, et du nouveau paysage des dispositifs de droit commun. Elle pourrait déboucher sur un dispositif ouvert à d'autres pathologies, pouvant répondre aux urgences, destiné aux personnes en situation de précarité et adapté au caractère séquentiel des maladies chroniques, nécessitant la révision de son cadre réglementaire et financier.

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 services d'accompagnement médico-social des adultes handicapés (SAMSAH) et les services d'accompagnement à la vie sociale (SAVS) (voir tableaux en annexe). L'admission nécessite la reconnaissance d'un handicap par la MDPH, à l'issue d'une instruction de plusieurs mois. Les prestations d'aides ménagères et environnementales ne sont pas prises en charge. Deux SAVS ouverts aux pathologies chroniques évolutives accueillant des PVVIH ont été créés en 2009 à Paris par les associations AIDES et ARCAT.

Le bilan d'activité du SAVS d'ARCAT laisse apparaître une difficulté spécifique aux nombreuses demandes de personnes étrangères : l'orientation auprès de la MDPH n'est possible qu'après l'obtention d'un titre de séjour. Le délai total de ces démarches ne convient pas à l'urgence de personnes en situation sociale difficile.

### ***Emploi, ressources, 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.

1. Site du ministère du Logement.  
[www.logement.gouv.fr/rubrique.php3?id\\_rubrique=1458](http://www.logement.gouv.fr/rubrique.php3?id_rubrique=1458).

Les ressources des personnes sans emploi proviennent pour 28 % d'indemnités de chômage, pour 35 % de l'AAH ou d'une pension d'invalidité, pour 10 % d'indemnités journalières et 9 % du revenu minimum d'insertion (RMI, au moment de l'enquête). Plus du quart des 150 000 personnes séropositives au VIH en France vivent de minima sociaux, en dessous du seuil de pauvreté [27]. Dans ces conditions, la nourriture et le logement sont souvent prioritaires face aux soins.

### ***Maintien ou reprise d'emploi***

Le maintien ou le retour à l'emploi sont des enjeux majeurs pour les personnes infectées par le VIH. 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 nécessitent une collaboration étroite de tous les acteurs, dirigeants, syndicats, représentants du personnel, médecins du travail, Cap emploi, Pôle emploi et services d'appui au maintien dans l'emploi des travailleurs handicapés (SAMETH) et la personne concernée.

Il existe différents accompagnements pour le retour ou le maintien dans l'emploi dans le cadre des dispositifs dédiés aux personnes handicapées.

Le SAMETH est chargé de coordonner et d'activer ces dispositifs. L'employeur, le salarié ou le médecin du travail peuvent demander l'intervention du SAMETH, même sans reconnaissance du handicap, à partir du moment où l'aptitude au poste est mise en question par l'état de santé.

Le rôle du médecin du travail est essentiel mais, pourtant, ses liens effectifs avec les personnes séropositives sont entachés à plusieurs titres, au point qu'une défiance fréquente s'exprime à leur égard et compromet l'anticipation pourtant requise : le doute sur leur respect de la confidentialité vis-à-vis de l'employeur, leur méconnaissance des modes de transmission du VIH et d'évolution de la pathologie et du droit en matière de responsabilité qui les conduit trop souvent à envisager l'inaptitude, le défaut d'accompagnement de l'avis d'inaptitude et de lien avec le médecin-conseil de la CPAM.

### ***Le temps partiel thérapeutique <sup>1</sup>***

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. Cependant, le traitement des dossiers est très disparate d'une caisse à l'autre. 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 4 ans dans le cadre d'une ALD. 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 faire 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, la durée limitée du recours à ce dispositif restreint son intérêt pour les personnes infectées par le VIH.

Une harmonisation réglementaire des pratiques des caisses, voire une refonte de la législation seraient bienvenues ; de même, un assouplissement d'un arrêt à temps complet préalable permettrait de favoriser le maintien dans l'emploi dans des conditions thérapeutiques adaptées.

1. Article 26 de l'ordonnance du 19 octobre 1945.

### *Articulation des différents dispositifs*

Les personnes infectées par le VIH ayant travaillé suffisamment longtemps 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 de durée d'immatriculation et de montant de cotisation. La pension d'invalidité (PI) accordée 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 de référence. En cas de salaires faibles, une pension « plancher » est prévue : l'allocation supplémentaire d'invalidité (ASI).

L'AAH 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. Compte tenu des conditions d'accès spécifiques à chaque dispositif et du caractère différentiel de certaines prestations, il est possible de relever de plusieurs dispositifs à la fois (PI + ASI + AAH partielle par exemple). Au-delà de l'âge de 60 ans, les personnes bénéficiaires de l'AAH ou de l'ASI basculent pour l'essentiel dans l'allocation de solidarité aux personnes âgées (ASPA) et perdent du même coup certaines ressources complémentaires ou possibilités de cumul.

**Tableau 2. Caractéristiques des différentes allocations**

	AAH	PI	ASI	ASPA
Prise en compte des ressources du conjoint	Oui	Non	Oui	Oui
Prise en compte des charges familiales	Oui	Non	Non	Non
Imposable	Non	Oui	Non	Non
Saisissable	Non	Oui	Oui	Oui
Récupérable sur succession	Non	Non	Oui	Oui

AAH : allocation adulte handicapé

PI : pension d'invalidité

ASI : allocation supplémentaire d'invalidité

ASPA : allocation de solidarité aux personnes âgées

### *Infection à VIH et handicap*

L'accès aux dispositifs destinés aux personnes handicapées s'obtient en déposant une demande auprès de la commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH), en remplissant le formulaire unique disponible auprès des MDPH du département.

Les dispositifs accessibles par la reconnaissance de handicap sont notamment :

- des soutiens pour l'accès ou le maintien dans l'emploi (RTH) ;
- la carte d'invalidité ;
- des aides financières (AAH...);
- des dispositifs d'hébergement (maison d'accueil spécialisée, MAS ou foyer d'accueil spécialisé, FAM) et d'accompagnement à la vie sociale (SAVS et SAMSAH).

Cependant, les MDPH, organisées de manière disparate, n'offrent pas un service homogène<sup>1</sup>. Ainsi on constate :

- de nombreux dysfonctionnements pratiques dans l'accueil, l'accompagnement et le soutien des personnes. Les MDPH reçoivent trop rarement les personnes individuellement, faute de moyens ;

1. « 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 : [www.chroniques-associes.fr](http://www.chroniques-associes.fr) ; « La douloureuse épopée des maisons départementales des personnes handicapées », Lien social, n° 867, janvier 2008.

- des délais d’instruction des dossiers dépassant largement les 4 mois légaux au-delà desquels les demandes sont réputées refusées;
- le traitement des dossiers prioritaires reposant sur les circulaires de 1994, 1997 et 1999 précisait les bonnes pratiques à mettre en œuvre mais les MDPH dépendant des conseils généraux ne sont plus tenues de les appliquer.

Des formations sur les maladies chroniques ont été organisées à l’intention des personnels des MDPH mais leurs effets tardent à se faire ressentir concrètement.

### ***Le 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 % et vivant seules à domicile. Ce taux permet aussi de bénéficier d’avantages fiscaux. La pathologie, les effets indésirables et leurs retentissements sur le quotidien étant amenés à évoluer, il est attribué pour une durée déterminée (2, 3 ou 5 ans selon les cas). Ce taux est déterminé selon un guide barème sur la base d’un certificat médical. Le guide propose une approche globale des déficiences dans la vie quotidienne et sociale en dépassant la seule considération clinique. Il permet d’estimer l’employabilité [28] de la personne. Alors que, précédemment, le taux de 80 % était automatiquement attribué au stade Sida, le nouveau guide barème est moins systématique et requiert toute l’attention des médecins. Les décisions de la CDAPH peuvent faire l’objet d’un recours. Les médecins ont un rôle déterminant pour établir le certificat médical (voir encadré 3)

#### **Appréciation de l’incapacité : le rôle déterminant du médecin**

Les médecins, notamment le médecin traitant, ont un rôle déterminant pour établir le certificat médical « personne adulte handicapée » dont dépend le taux d’incapacité accordé. Le nouveau formulaire, en vigueur depuis mai 2009, prend en considération les aspects cliniques, mais aussi les déficiences et les différents impacts de la pathologie et des traitements sur la vie quotidienne.

Ce document, dont dépendent les droits et prestations accordés, doit être rempli avec soin et précision, conjointement avec le(s) médecin(s) spécialiste(s), afin de décrire le plus complètement la situation de la personne. Il doit être détaillé et accompagné d’un dossier médical ainsi que du protocole de soins afin que l’équipe de la MDPH ait le maximum d’éléments pour prendre sa décision.

L’association Aides propose un guide d’aide à la rédaction de ce certificat.

### ***La reconnaissance de travailleur handicapé***

Cette reconnaissance ouvre droit à différentes mesures d’orientation ou de reclassement professionnel, y compris sous forme d’aménagement du poste de travail. La rédaction du projet de vie joint à la demande doit faire l’objet d’une attention particulière.

Elle permet le cofinancement par l’Agefiph de formations qualifiantes, de primes à la création d’entreprise, de primes à l’insertion ou d’un salaire de contrat de professionnalisation. Elle neutralise certaines limitations dans les concours de la fonction publique et facilite la titularisation. Elle permet le soutien des structures « Cap emploi », donne une priorité d’accès aux contrats aidés et permet à l’employeur de remplir son obligation d’emploi, de bénéficier de primes à l’insertion et de réductions de charges.

### ***L’allocation aux adultes handicapés : articulation avec les revenus du travail***

L’AAH est attribuée aux personnes dont la capacité de travailler est altérée. Les allocataires de l’AAH qui peuvent travailler disposent de deux possibilités selon leur cursus et leur situation personnelle :

- ils peuvent être embauchés par des employeurs soumis à l’obligation d’emploi des personnes handicapées, permettant de mobiliser en leur faveur les outils spécifiques;

– ils peuvent travailler et cumuler intégralement l'allocation avec un salaire, en principe et selon la situation, pendant 6 mois (sur 12 mois glissants). Au-delà de cette période, le cumul devient partiel, l'AAH subissant des abattements.

Les personnes qui envisagent une reprise d'activité peuvent en être dissuadées en raison des risques de perte de revenus ou d'avantages sociaux résultant des cumuls de salaire et d'allocation et de la disparité des pratiques entre les territoires.

Les réformes à venir doivent permettre aux personnes souhaitant reprendre une activité professionnelle d'y trouver un intérêt durable. Les moyens de fonctionnement des MDPH et des organismes payeurs doivent permettre de raccourcir les délais de réexamen des montants accordés.

## **Viellissement**

Le nombre de PPVIH de plus de 60 ans s'accroît. Avec l'âge, l'isolement, la précarité, la vulnérabilité des personnes vivant avec le VIH augmente plus vite que dans la population générale. De nombreuses prestations ne sont plus accessibles après 60 ans mais les dispositifs d'aide à domicile et d'autres aides 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 des personnes en invalidité. Les revenus de subsistance sont détaillés dans l'annexe 2. À compter de 60 ans, la plupart des bénéficiaires de l'AAH ou de l'allocation supplémentaire d'invalidité basculent dans le dispositif du « minimum vieillesse » commun à l'ensemble des personnes âgées. Cependant, ils peuvent opter pour l'allocation de perte d'autonomie (APA). 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 et les aides sociales ainsi que sur les différentes institutions et les différents 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 du patient.

### **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 par 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 période de mauvaise observance, voire en rupture de soins. Elles ont pu prouver l'utilité de l'empathie, 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 mesure à leur niveau élevé de dons (plus de 45 %) 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 [29] 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 infectées par le VIH [30]<sup>1</sup>.

Les actions associatives ne sont souvent connues qu'à travers les rapports d'activité. 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 à VIH [31]<sup>2</sup>, le recrutement de personnes issues de différentes « communautés fragiles » pour améliorer leur accès à la prévention, au dépistage et aux soins<sup>3</sup>, l'utilité d'un lieu d'accueil spécifique consacré à la santé sexuelle pour réduire l'épidémie de VIH chez les gays, le plaidoyer pour la prise en compte des lipoatrophies<sup>4</sup>.

## **Discriminations**

### ***La discrimination des personnes infectées par le VIH***

La discrimination des personnes vivant avec le VIH est essentiellement analysée dans deux enquêtes datant de 2005 (AIDES) et de 2009 (Sida info service). Dans la première, une personne séropositive sur deux déclare avoir subi des discriminations dont la raison principale est la séropositivité. La deuxième aboutit aux mêmes conclusions : plus de 54 % des personnes séropositives interrogées se sont déjà senties discriminées. Les associations s'efforcent d'accompagner les victimes en les aidant notamment à faire valoir leurs droits.

### ***Les refus de soins***

Une récente enquête réalisée par Médecins du monde<sup>5</sup> en 2009 (testing) a montré que 37 % des médecins d'un département français ont refusé les soins pour un bénéficiaire de l'AME, et 10 % pour les bénéficiaires de la CMU-C<sup>6</sup>. Cette enquête indique que plus de 48 % des personnes interrogées ont rapporté au moins une situation de discrimination dans le domaine de la santé.

Étant donné la fréquence de leur recours à la CMU et à l'AME, les patients infectés par le VIH sont particulièrement exposés à des refus de soins en médecine de ville. Les nombreux refus de soins des dentistes aux PVVIH ont conduit à rappeler, par voie de 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.

La loi HPST a renforcé la protection des personnes confrontées à ces difficultés, complétant l'article L. 1110-3 du code de la santé publique, qui dispose qu'« aucune personne ne peut faire l'objet de discriminations dans l'accès à la prévention et aux soins ». En cas de refus de soins<sup>7</sup>, la victime peut saisir le président du conseil de l'Ordre ou le directeur

1. Rapport du Sénat n° 333.

2. L'université des personnes en traitement, Thierry Prestel, La Santé de l'homme, n° 373, INPES, 2004.

3. Évaluation des actions de proximité des médiateurs de santé publique et leur formation dans le cadre d'un programme expérimental mis en œuvre IMEA, évaluation réalisée par « evaluate » et commandée par la DGS, juillet 2006.

4. Enquête TRT-5 : lipoatrophies sévères des fessiers (mai 2007), résultats : <http://trt-5.org/article128.html>.

5. Rapport – Enquête : l'accès aux soins dentaires des bénéficiaires des CMU et AME dans 11 villes de France, avril 2009.

6. « 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.cmu.fr](http://www.cmu.fr).

7. Les refus de soins sont définis par l'article L. 162-1-14-1 du code de la sécurité sociale.

de la CPAM qui peut prononcer des sanctions. Des conciliateurs sont mis en place par certaines CPAM.

### ***Vie privée et milieu professionnel***

Par principe, aucun emploi n'est interdit en raison de la seule séropositivité au VIH<sup>1</sup>. Cependant, des discriminations dans l'accès à la formation, à l'embauche et à l'emploi sont rapportées dans certaines professions notamment concernant l'octroi d'agrément nécessaire à la profession d'assistante maternelle.

### ***Assurances***

Les lois sanctionnant et interdisant les discriminations ne s'appliquent pas aux opérations d'assurances<sup>2</sup>. Les difficultés d'accès à l'assurance de prêts immobiliers sont vécues par les personnes séropositives comme une injustice pouvant les empêcher, en pratique, d'accéder à la propriété, même lorsque leurs conditions financières le leur permettent.

Les banques réclament en effet systématiquement que le prêt immobilier soit assuré, alors même qu'une telle assurance n'est pas juridiquement obligatoire. Des progrès ont été réalisés grâce à la convention AERAS (s'assurer et emprunter avec un risque aggravé de santé), actuellement en cours de révision. Cette convention, applicable à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2007, est cependant dépourvue de force juridique contraignante à l'égard des établissements bancaires et des assureurs, mais les candidats à l'assurance peuvent saisir une commission de médiation de la convention qui pourra inciter les professionnels à faire une proposition d'assurance.

La pratique a également évolué dans le sens d'une plus grande concurrence en matière d'assurances de prêts immobiliers, qui devrait être renforcée par le projet de loi sur la réforme du crédit, actuellement en discussion au Parlement.

Les associations restent cependant inquiètes du décalage entre les progrès thérapeutiques réalisés en matière de prise en charge des personnes séropositives et la pratique des compagnies d'assurances.

## ***Prisons***

### ***Les alternatives à l'incarcération, les aménagements et la 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 nettement amélioré l'accès aux soins de cette population. La récente loi pénitentiaire<sup>3</sup> rappelle le principe d'égalité des soins entre le milieu libre et la prison et élargit très légèrement les possibilités de libération pour les malades incarcérés. 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 suspension de peines fondés sur des raisons relatives à la santé.

Des possibilités d'alternatives à l'incarcération sont prévues pour des personnes condamnées à des peines de prison ferme inférieures à deux ans (ou un an en état de récidive légale) lorsqu'elles justifient «de suivre un traitement médical».

1. 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 et le Conseil d'État se sont prononcés respectivement en faveur de la modification de ce texte et d'une interprétation permettant d'éviter toute discrimination de principe fondée sur la seule sérologie positive au VIH.

2. L'article 225-3 du code pénal.

3. Loi n° 2009-1436 du 24 novembre 2009 pénitentiaire.

- La permission de sortir. Elle réduit les difficultés liées aux extractions, tant pour les patients (entraves et menottes) que pour l'organisation des services (présence d'une escorte, ou annulation de dernière minute par manque de personnel pénitentiaire). Elle facilite ainsi l'accès à des consultations spécialisées ou à une hospitalisation de jour. Hors aménagement de peine, pour certaines consultations spécialisées, notamment en maladies infectieuses, lorsqu'elles ne sont pas directement effectuées sur site – ce qui devrait être la règle –, le développement des téléconsultations par visioconférence pourrait permettre un accès plus rapide et confidentiel.

- La libération conditionnelle ou la procédure rapide d'aménagement de fin de peine 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 loi pénitentiaire prévoit expressément les aménagements de fin de peine pour les personnes justifiant « de la nécessité de suivre un traitement médical ». Par ailleurs, elle permet aux personnes condamnées de plus de 70 ans de faire l'objet d'une libération conditionnelle sans avoir effectué un quantum minimal de peine.

- La suspension de peine pour raison médicale<sup>1</sup> 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 ». Une personne incarcérée séropositive peut être considérée comme ayant un état de santé « durablement incompatible avec la détention » compte tenu du danger qu'il existe pour sa santé à rester en prison et des difficultés de prise en charge somatiques et psychiques, ne pouvant être équivalentes au milieu libre. Par ailleurs, la suspension de peine pour raison médicale peut être prononcée *ab initio* et ainsi éviter l'incarcération à une personne gravement malade condamnée à une peine de prison ferme. Cependant, la réalisation des expertises médicales se heurte 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. Le détenu, un agent de l'administration pénitentiaire, le service pénitentiaire d'insertion et de probation (SPIP), l'UCSA peuvent solliciter une demande de suspension de peine. Le médecin de l'UCSA établit alors un certificat médical remis en main propre au détenu, à charge pour lui de le transmettre au juge d'application des peines afin de constituer son dossier et de faire nommer des experts compétents. De nouvelles dispositions permettent, en cas d'urgence et lorsque le pronostic vital d'un malade est engagé, que le seul certificat du médecin UCSA suffise au juge d'application des peines pour prononcer une suspension de peine.

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. Il manque cependant une définition jurisprudentielle claire des conditions d'octroi. Cette absence de consensus entraîne des disparités de pratique et une inégalité de traitement des demandes.

Le manque de structures médico-sociales de type ACT ou sanitaires (soins palliatifs) susceptibles d'accueillir les personnes détenues qui pourraient bénéficier de la suspension de peine représente un frein considérable à son usage effectif. La mise en place des unités hospitalières sécurisées interrégionales (UHSI) semble avoir entretenu une confusion pour certains experts qui les considèrent comme des lieux de soins pérennes et motivent des décisions défavorables.

Ces dispositifs sont méconnus par le personnel soignant exerçant dans les UCSA et par les détenus eux-mêmes. Au 31 décembre 2009, sur les 735 demandes ayant été déposées, seules les deux tiers, 496 étaient acceptées (Source : Direction de l'administration pénitentiaire).

1. Article 127 de la loi 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé + article 79 de la loi pénitentiaire du 24 novembre 2009 + article 14 de la loi du 10 mars 2010 + article 720-1-1 du code de procédure pénale.

## Points forts

- L'infection par le VIH peut entraîner une dégradation des conditions de vie des personnes.
- La réussite thérapeutique est, en partie, dépendante des conditions de vie et de la situation sociale des personnes. L'anticipation des difficultés permet de réduire le risque de rupture de soins.
- La reconnaissance du handicap constitué par l'infection par le VIH ouvre le droit à de possibles compensations.

### *Accès aux droits et aux soins*

- Le système de santé français actuel garantit globalement une prise en charge de qualité.
- La complexité du système de couverture sociale nécessite l'accompagnement des personnes.
- L'importance des «restes à charge» représente pour certaines personnes une charge financière très lourde.
- Un cadre législatif garantit le droit au séjour des personnes étrangères pour raison médicale, mais reste inégalement appliqué.
- 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, hébergement*

- De nombreux dispositifs d'hébergement prennent en compte la situation sociale et sanitaire des personnes, mais leur coordination apparaît insuffisante.
- les réponses à certaines situations sociales sont insuffisantes notamment pour les mères isolées avec enfants, les sortants de prison, les personnes transgenres.

### *Emploi, ressources, prestations sociales*

- Un quart des personnes infectées par le VIH vit de minima sociaux.
- Le maintien en activité et le retour à l'emploi peuvent se heurter à la très forte résistance du milieu du travail.

### *Vieillesse*

- L'accueil dans une structure adaptée d'une personne infectée par le VIH après 60 ans 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.

### *Prisons*

- 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 groupe d'experts recommande :**

### *Accès aux droits et aux soins*

- Améliorer les connaissances sur les situations socio-économiques des personnes séropositives en France;
- Inciter les médecins à se préoccuper de la protection sociale de leurs patients dès la première consultation et à réévaluer la situation à certains moments clés du parcours thérapeutique et personnel;
- Favoriser l'accès à une complémentaire santé pour tenter d'atténuer les «restes à charge»;
- Sensibiliser les personnes concernées aux avantages d'une ouverture précoce d'un dossier Maison départementale des personnes handicapées (MDPH);
- Inciter les médecins à prendre la mesure du rôle déterminant qu'ils ont à jouer dans la rédaction du formulaire MDPH.

### *Étrangers malades*

- Respecter les dispositions législatives et réglementaires conformément à la jurisprudence relative aux étrangers malades et dans le respect du secret médical.

### *Logement et hébergement*

- Développer des initiatives facilitant l'accès au logement social des patients qui en relèvent;
- Veiller à ce que les appartements de coordination thérapeutique répondent aux besoins des populations insuffisamment prises en compte (mère avec enfant, sortants de prison, personnes transgenres...).

### *Emploi, ressources, prestations sociales*

- Faire évoluer le temps partiel thérapeutique afin qu'il réponde mieux aux besoins des personnes atteintes de maladies chroniques dont le VIH;
- Former les acteurs du handicap et du travail aux spécificités de la pathologie et aux besoins des malades.

### *Vieillesse*

- Former les acteurs de la filière gériatrique à l'accueil des personnes vivant avec le VIH.

### *Prisons*

- Mener une réflexion sur les expertises médicales dans le cadre de l'aménagement et la suspension de peine et sur les critères d'octroi de ces mesures.

## Annexe 1. Logement et hébergement

### *Dispositifs sanitaires financés sur des crédits assurance-maladie gérés par les ARS en relation avec les préconisations du SROS 3.*

Structure	Textes	Type d'hébergement	Objectifs	Population accueillie	Personnels
SSR	Décrets avril 2008	Sanitaire Durée limitée à 90 jours Dérogation par médecin-conseil	Préparation de la réinsertion, rééducation, réadaptation	En aval du court séjour	Permanence médicale et infirmière Accès à plateau technique
USLD	Loi du 19 décembre 2005 Réforme en cours au 30 juin 2009	Sanitaire de longue durée	Suivi rapproché Actes médicaux itératifs	Plus de 60 ans Pathologie organique chronique ou polyopathie, active au long cours 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	Idem

**Dispositifs « médico-sociaux »**

Financés par l'assurance-maladie (LHSS, ACT, MAS), le conseil général (Foyer de vie, SAVS, SAMSAH) ou les deux associés « double tarification » (FAM, EHPAD).

Appel à projet national annuel pour ACT et LHSS et ARS pour MAS et FAM : [www.cnsa.fr/IMG/ppt/presentation\\_ADF-LV-2.ppt](http://www.cnsa.fr/IMG/ppt/presentation_ADF-LV-2.ppt).

Structure	Textes	Type d'hébergement	Objectifs	Population accueillie	Personnels
Lits halte soins santé (LHSS)	Circulaire DGS/SD1A/2006/47 du 7 février 2006	Temporaire < 2 mois	Soins médicaux et paramédicaux, suivi thérapeutique, travail social, animation, éducation sanitaire	Personnes sans domicile, pathologie état général somatique et/ou psychique ne nécessitant pas une prise en charge hospitalière ou médico-sociale spécialisée	Équipe pluridisciplinaire médecin, infirmière, travailleurs sociaux
Appartements de coordination thérapeutique	D 312-154 CSP	Temporaire	Coordination des soins, aide à l'observance thérapeutique, ouverture des droits sociaux, soutien psychologique aide à l'insertion sociale	Personnes en situation de fragilité psychologique et sociale nécessitant des soins et un suivi médical	Équipe pluridisciplinaire médecin, coordonnateur médical
foyers d'accueil médicalisés (FAM) *	Décret du 20 mars 2009	Long **		Personnes nécessitant une surveillance médicale et des soins constants ayant 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) *	Idem	Long **	Hébergement, soins médicaux et paramédicaux, aide à la vie courante et soins d'entretien, activités sociales	Personne présentant : – soit une perte d'autonomie pour les gestes de la vie quotidienne, – soit une nécessité de surveillance médicale et des soins constants	

\* Orientation MDPH. \*\* Décision MDPH 5 ans maximum réévaluée.

**Dispositifs de soutien ou d'intervention**

Dispositifs pouvant intervenir en milieu ouvert

Appel d'offres ARS (voir *supra*)

Structure	Textes	Objectifs	Population accueillie	Personnels
SAVS (service d'accompagnement à la vie sociale) *	Voir supra idem MAS	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	Équipe pluridisciplinaire
SAMSAH (service d'accompagnement médico-social pour adultes handicapés) *	Idem	Prestations d'un SAVS + soins réguliers et coordonnés, accompagnement médical et paramédical en milieu ouvert	Adultes handicapés	Équipe pluridisciplinaire du SAVS, auxiliaires médicaux, des aides-soignants et dans tous les cas un médecin

\*orientation MDPH

**Dispositifs « hébergement social »**

Structure	Textes	Type d'hébergement	Objectifs	Population accueillie	Personnels
Centre d'hébergement d'urgence et nuitées d'hôtel	Charte de qualité DAES septembre 2005 pour l'hébergement en hôtel	Temporaire 18 h 00 à 8 h 00	Accueil et écoute; orientation vers un dispositif d'accompagnement social	Sans-abri, adultes ayant perdu leurs repères	Travailleurs sociaux
CHRS (centre d'hébergement et de réinsertion sociale)	Code de l'action sociale et de la famille : article L. 313-1 à 313-8 article L. 345-1 à 345-7 décret 2003-1135 du 26/11/03	Temporaire < 6 mois	Accueil, hébergement, insertion, accompagnement vers autonomie personnelle et sociale	Personnes et familles en grandes difficultés économiques, familiales, de logement, de santé ou d'insertion	Idem
Maisons relais	Circulaire du 10/12/2002	Durable Structure de petite taille associant logement privatif et espaces collectifs	Réadaptation à la vie sociale et à la citoyenneté Liens avec service social et/ou médico-social	Personnes isolées ou en situation d'exclusion; accès à logement ordinaire impossible du fait de la situation sociale et psychologique	

## Annexe 2. Emploi, ressources, prestations sociales

Tableau des prestations sociales

Appellation	Montant	Instructeur	Payeur
Allocation adulte handicapé (AAH)	696,63 €	MDPH (CDA)	CAF
RSA	460,09 €	CCAS + préfet de région ou services sociaux conventionnés	CAF
Allocations de solidarité : AI, ASA	282/305 €	ASSEDIC	ASSEDIC
IJ malades <sup>1</sup>	Variable 8,48 € à 46,21 €/j	CPAM/MSA	CPAM/MSA
Pension d'invalidité (PI)	Variable (1, 2, 3 catégorie) 265,13 à 2471,60 €	CPAM/MSA	CPAM/MSA
Allocation spécifique de solidarité (ASS)	15,14 €/j	ASSEDIC	ASSEDIC
Allocation unique dégressive (AUD) Allocation d'aide au retour à l'emploi (ARE)	AUD : 18,64 €/j ARE : 26,01 €/j	ASSEDIC	ASSEDIC
Allocation supplémentaire d'Invalidité (ASI)	Montant calculé en fonction des ressources (maximum 380,07 €)	Jusqu'à 65 ans MSA/CPAM Après 65 ans CNAV	Jusqu'à 65 ans MSA/CPAM Après 65 ans CNAV
Allocation de solidarité des personnes âgées (ASPA)	628,10 €	CNAV ou service social de la mairie si aucun droit ouvert à la liquidation de la retraite (CNAV) ou réversion de retraites (veuves)	Caisse des dépôts et consignations

(1) Depuis le 1<sup>er</sup> 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.

## BIBLIOGRAPHIE

1. PIERRET J. Vivre avec le VIH, PUF, 2006.
2. PERETTI-WATEL P, SPIRE B, LERT F et al. Drug use patterns and adherence to treatment among HIV-infected patients : evidence from a large sample of French outpatients (ANRS-EN12-VESPA 2003). Drug and Alcohol Dependence, 2006, 82, sup 1 : S71-S79.
3. VILLES V, SPIRE N, LEWDEN C et al. The effect of depressive symptoms at ART initiation on HIV clinical progression and mortality. Antiretroviral Therapy, 2007, 12 : 1067-1074.
4. LERT F, KAZATCHKINE MD. Antiretroviral HIV treatment and care for injecting drug users : an evidence-based overview. Intern. Journal Drug Policy, 2007, 18 : 255-261.
5. FONQUERNIE L, DRAY-SPIRA R, BAMOGO. Caractéristiques des patients nouvellement pris en charge pour une infection VIH dans un CHU parisien en 2002-2003. Médecine et maladies Infectieuses, 2006, 36, 5 : 270-279.
6. 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.
7. MOJGAN HESSAMFAR-BONAREK, MORLAT PH, SALMON D et al., and the Mortalité 2000 & 2005 Study Group : Causes of death in HIV-infected women : persistent role of AIDS. The Mortalité 2000 & 2005 Surveys (ANRS EN19) International Journal of Epidemiology, 2010, 39 : 135-146.

8. DRAY-SPIRA R, SPIRE B, HEARD I, 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.
9. DRAY-SPIRA R, GUÉGUEN A, RAVAUD JF, 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. *Amer J Public Health*, 2007, 97 : 552-558.
10. 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 Environ Med*, 2008, 65 : 112-119.
11. 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.
12. Conseil national du Sida. VIH, emploi et handicap : avis suivi de recommandations sur la prise en compte des personnes vivant avec le VIH dans les politiques du handicap 10/09/2009.
13. CNAMTS. Les personnes en affection de longue durée au 31 décembre 2008, Point de repère n° 27, décembre 2009.
14. Haut Conseil pour l'avenir de l'assurance-maladie. Avis «Pour une prise en charge efficiente des maladies dites "affections de longue durée"». Séance du 28 avril 2005.
15. ADSP, n° 59, juin 2007, p. 52-54.
16. Observatoire national de la pauvreté et de l'exclusion sociale : Rapport 2009-2010. Bilan de 10 ans d'observation de la pauvreté et de l'exclusion sociale à l'heure de la crise.
17. IRDES Questions d'économie de la santé, «La complémentaire santé en France : un accès qui reste inégalitaire».
18. Circulaire ministérielle DSS/2A/2009/181 du 30 juin 2009.
19. REVIH H. Le non-recours à la CMU-C et à l'ACS. Observatoire des non-recours aux droits et services.
20. Évaluation de la loi CMU. Janvier 2007 : [www.cmu.fr](http://www.cmu.fr) et l'IRDES, Questions d'économie de la santé n° 121, avril 2007 : [www.irdes.fr/Publications/Qes/Qes121.pdf](http://www.irdes.fr/Publications/Qes/Qes121.pdf).
21. Circulaire ministérielle du 3 mai 2000.
22. PINTÉ E. Assemblée nationale. Janvier 2008. Rapport au Premier Ministre.
23. Circulaire DGS/SD1A/2006/47 du 7 février 2006.
24. Arrêté du 20 mars 2009 portant agrément d'une expérimentation d'actions médico-sociale en faveur de personnes en situation de précarité.
25. Loi 2009-290 du 5 mars 2007.
26. Circulaire DGS 96/10 du 8 janvier 1996.
27. STERDYNIAK H. «Prestations et minima sociaux : la peau de chagrin...», Observatoire français des conjonctures économiques (OFCE), 16 janvier 2008.
28. BUSNEL M. «L'emploi : un droit à faire vivre pour tous», rapport décembre 2009.
29. BARBOT J. Malades en mouvements. La médecine et la science à l'épreuve du Sida, Balland, coll. «Voix et regards», Paris, 2002.
30. 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, ANRS, collection «Sciences sociales et Sida», 2001.
31. PRÉAU M, ALLAVENA C, MORIN M. Évaluation qualitative d'une formation pour personnes infectées par le VIH et sous traitement. Éducation du patient et enjeu de santé, vol. 22, n° 3, 2004.

# 19

## Organisation des soins

Pour répondre aux enjeux de l'épidémie de l'infection par le VIH/Sida, la France a structuré fortement son offre de soins en privilégiant une offre de soins hospitalière multidisciplinaire. Avec la mise à disposition de multithérapies antirétrovirales, la prise en charge des patients s'est considérablement transformée et s'inscrit dans le long terme. L'infection par le VIH est considérée aujourd'hui comme une maladie chronique avec de nombreuses spécificités. Pour tenir compte de cette évolution, le ministère de la Santé a créé en 2005 des comités de coordination de la lutte contre l'infection par le VIH (COREVIH). Mis en place progressivement à partir de 2007, ils se sont substitués aux centres d'information et de soins de l'immunodéficience humaine (CISIH). Les COREVIH ont pour mission de favoriser la qualité, la continuité et l'équité des soins en améliorant le lien entre le secteur hospitalier et extra-hospitalier ainsi que l'implication des associations de patients et d'usagers du système de santé.

Il a semblé important en 2010 de faire le point sur les nombreux aspects de l'organisation des soins : mise en place des comités de coordination de la lutte contre l'infection par le VIH (COREVIH), activité hospitalière, filières d'aval de l'hospitalisation, coordination avec la ville, avec notamment la possibilité de partager le suivi entre la ville et l'hôpital.

### Les COREVIH

Après deux ans de fonctionnement pour la plupart des COREVIH, une meilleure évaluation de leur place dans le paysage de l'organisation des soins est dorénavant possible. Il ressort des bilans effectués, selon les régions, des disparités en termes d'implantation sur le terrain, de reconnaissance, de recrutement, et d'activités. Les spécificités des COREVIH d'Île-de-France sont réelles. L'intégration du COREVIH dans la politique régionale de santé publique est très variable d'une région à l'autre.

#### *La réforme et son contexte*

Le décret n° 2005-1421 du 15 novembre 2005 a instauré les COREVIH qui se sont substitués aux CISIH mis en place en juin 1988. L'objectif de cette réforme était d'adapter l'organisation des soins portés aux patients infectés par le VIH aux modifications des caractéristiques épidémiologiques de l'infection et au nouveau cadre législatif, en particulier la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (art. 20 sur le rôle représentatif des associations de malades ou d'usagers agréées, dans les instances de santé publique) et la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (art. 158 sur les dispositions transitoires avant mise en place des agréments). Ce décret a été complété par un dispositif réglementaire précisant les modalités de mise en place et de fonctionnement de ces comités (voir annexe 1)

#### *Missions des COREVIH*

Les COREVIH ont pour missions [1] 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 médico-sociale, ainsi que des associations de patients et d'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 suivis à partir de 1991 (cohorte FHDH-ANRS CO4<sup>1</sup>).

Les réunions plénières prévues par la circulaire DHOS/DGS/2005/561 du 19/12/2005 [2] en présence des services déconcentrés ou des agences régionales de l'hospitalisation (ARH) concernées aujourd'hui réunis au sein des agences régionales de santé (ARS) doivent permettre d'apporter des informations utiles aux décisions relatives à la prise en charge de cette pathologie.

### **Pilotage des COREVIH**

Les vingt-huit COREVIH ont été implantés selon un maillage national adapté aux contextes locaux [3]. Les ARH étaient chargées de suivre la mise en œuvre du dispositif à l'échelon régional, rôle dorénavant dévolu aux ARS. Le Comité national de suivi des COREVIH a pour mission de suivre la mise en place des COREVIH sur le terrain et de répondre aux questions pratiques qui se posent depuis leur installation. Ses objectifs évoluent vers l'évaluation des activités sur le terrain, des moyens obtenus, des difficultés de fonctionnement, des représentations des acteurs de santé publique et associatifs.

### **Le fonctionnement et l'activité des COREVIH.**

L'année 2008 a été l'année de la mise en place effective des COREVIH. Chaque COREVIH a élaboré son règlement intérieur, son programme de travail, a procédé au choix des différentes commissions et différents groupes de travail, au montage du financement, au recrutement d'un coordinateur, de techniciens d'études cliniques (TECs) ou d'attachés de recherche clinique (ARCs) et de secrétaires. Les rapports d'activité pour l'année 2009 sont en cours de rédaction et toutes les réunions plénières n'ont pas encore eu lieu. Seules sont donc actuellement disponibles les données de 2008.

Les bilans d'installation et les rapports d'activité 2008 des COREVIH permettent d'identifier les modalités de fonctionnement et de financement, les principales actions menées, les convergences ou adaptations locales vis-à-vis des objectifs nationaux et les attentes des différents acteurs. Une synthèse de ce rapport national est disponible en ligne sur le site du ministère de la Santé et des Sports [4].

### **Les associations de lutte contre le Sida dans les COREVIH**

L'action associative occupe une place centrale au sein de la lutte contre le VIH. Les associations peuvent être issues de la lutte contre le VIH/Sida ou intégrer des actions dédiées à ce champ dans un objet plus large : les droits des femmes et des minorités (lesbiennes, gays, bi- et transgenres [LGBT], personnes détenues...), l'action sociale traditionnelle (CHRS, CSST) ou la promotion de la santé de populations en situation de précarité. Enfin, certaines associations 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) ou des problématiques communes (autosupport d'usagers de drogues). La loi reconnaît la spécificité des associations issues de la mobilisation des malades et des communautés par la création d'un dispositif d'agrément pour les associations voulant représenter leurs intérêts, droits et besoins dans le système de santé [5].

#### *Leur représentation dans les COREVIH [6]*

Les patients et les usagers du système de santé sont représentés dans les COREVIH au sein du collège 3 qui leur est dédié. Ils représentent au moins 20 % des membres. Ils participent généralement au bureau des COREVIH. Ils assurent la présidence de 4 COREVIH.

1. Cohorte de données hospitalières françaises dans l'infection VIH menée sous l'égide de l'ANRS.

Les associations dites de soutien et d'insertion (dont hébergement) sont également présentes dans les COREVIH au sein du collège 1 des «représentants des établissements de santé, sociaux et médico-sociaux». 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 patients pour assumer leur place dans les COREVIH ?*

Les associations ont développé des actions d'accompagnement (soutien à l'observance, aux soins et à la qualité de vie, soutien social et à l'accès aux droits, travail à l'amélioration de l'organisation des soins, promotion de la santé sexuelle...). 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 visent au renforcement des capacités des personnes à être actrices de leur santé, notamment par l'échange de savoir et de soutien entre pairs.

Ces actions permettent également de constituer des observatoires des besoins et des problèmes vécus et d'initier la construction de solutions et de plaidoyers contre les discriminations, en faveur des droits des malades, du maintien ou de l'amélioration de certains services hospitaliers et des conditions de travail du personnel. Les associations participent aux travaux de recherche, aux recommandations d'experts, à l'organisation de la prise en charge et à l'élaboration des politiques de santé publique.

### ***Les COREVIH au sein des établissements de santé***

La plupart des COREVIH sont rattachés à un pôle d'activité (clinique ou autre) d'un établissement de santé alors même que le Comité national de suivi des COREVIH ne le recommande pas. Ce type de rattachement est un facteur de fragilisation des COREVIH lié à la fongibilité des crédits destinés au fonctionnement hospitalier au sein des pôles. Un COREVIH a une fonction transversale sur un territoire donné ; il n'a donc pas à être intégré à la gouvernance d'un établissement de santé. Une évolution de cette situation est souhaitable en fonction des réalités locales, en lien avec les ARS.

### ***Les activités des COREVIH***

Elles sont multiples. Les principales activités sont :

- Le recueil de données épidémiologiques et médico-économiques

L'analyse des données épidémiologiques et cliniques des patients suivis sur le territoire du COREVIH est essentielle pour aider à l'élaboration des actions et des priorités de la lutte contre le VIH/Sida, en fonction des caractéristiques de la population prise en charge. Elle permet également de revoir le cas échéant le calibrage des moyens octroyés au COREVIH. Cette tâche est assurée par les techniciens d'études cliniques (TECs). L'outil de recueil de données est le DMI2, logiciel mis à disposition par le ministère de la Santé et libre de droits. Courant 2010, il sera remplacé par une version modernisée, le DOMEVIH. La base de données permet l'alimentation de la base FHDH-ANRS CO4, la base épidémiologique française.

- La recherche clinique

Les TECs participent également à de nombreuses activités de recherche clinique [7].

- L'animation de groupes de travail

Les thématiques les plus étudiées dans les groupes de travail mis en place par les COREVIH sont la prévention et le dépistage, l'éducation thérapeutique, la problématique sociale et les accidents d'exposition au risque viral. Les sujets suivants : évaluation des pratiques professionnelles, vieillissement, limitation du nombre des perdus de vue et prise en charge tardive, étaient encore peu abordés en 2008. Il serait également souhaitable de réactiver les comités Sida sexualités prévention (voir encadré).

### **Les comités Sida sexualités prévention (CSSP) [8, 9]**

Il existe 66 CSSP en France dont 15 en Île-de-France. Par leur création il y a plus de 20 ans dans les hôpitaux psychiatriques, il a été possible de mettre à la disposition de centres hospitaliers des équipes mobiles intersectorielles composées de psychiatres, de psychologues et d'infirmiers expérimentés avec plusieurs missions générales. Les objectifs de la circulaire du 5 août 1996 sont toujours d'actualité :

- Le renforcement de la collaboration des équipes de soins somatiques et psychiatriques
- La prise en charge psychologique et psychiatrique des patients
- L'aide et le soutien psychologique aux familles et à l'entourage
- Le travail en réseau avec les structures sanitaires et sociales
- La formation
- L'animation de groupes de parole et d'aide à la vie quotidienne
- La participation aux missions de prévention, d'éducation thérapeutique et à la santé pour tous les patients et particulièrement pour ceux suivis en milieu psychiatrique.

### ***Le financement des COREVIH***

Les COREVIH sont financés par la dotation nationale de financement des missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation (MIGAC). Les modalités de calcul des dotations ont été clairement définies et diffusées [10, 11]. Les COREVIH sont des structures labellisées au niveau national : les crédits sont fléchés et ne peuvent donc être affectés à d'autres missions. Le financement MIGAC attribué à l'établissement siège du COREVIH peut financer des ressources humaines et du fonctionnement y compris dans d'autres établissements de santé. Il apparaît important de souligner que ces crédits, affectés à l'établissement de santé siège du COREVIH, sont autonomes et qu'ils ne devraient pas être soumis au plafond d'emploi de l'établissement de santé siège du COREVIH.

En 2008, 65 % des recrutements financés ont correspondu à des postes de TECs et d'ARCS<sup>1</sup>. Depuis, le recrutement de coordonnateurs est devenu une priorité pour la plupart des COREVIH. Les moyens matériels dont bénéficient les COREVIH sont encore disparates (locaux, informatique...) et souvent insuffisants pour leur permettre de remplir leurs missions.

Si certains COREVIH ont pu être associés à la négociation de l'enveloppe « mission d'intérêt général », d'autres ont rencontré des difficultés pour connaître le montant qui leur a été attribué ou pour obtenir les moyens nécessaires aux recrutements prévus.

### ***Les attentes des COREVIH***

Les COREVIH ont exprimé, dans leurs rapports d'activité 2008, toute une série d'attentes, notamment une meilleure intégration dans les processus de réflexion-organisation de la politique sanitaire en région et une aide au fonctionnement. Il revient au Comité national de suivi des COREVIH de faire le lien entre le ministère de la Santé et les COREVIH. Pour aider les COREVIH, la Société française de lutte contre le Sida (SFLS), avec le soutien de Sidaction, organise des journées de réflexion et met à disposition sur son site Internet une « boîte à outils » à destination des COREVIH [12].

### ***Les restructurations hospitalières***

Des restructurations hospitalières sont en cours, notamment en Île-de-France. Des projets de fusion, de suppression de services et de regroupements d'établissements hospitaliers sont envisagés. Sans préjuger de leur légitimité, le groupe d'experts souhaite attirer l'attention des pouvoirs publics et des directeurs des établissements hospitaliers sur le fait

1. Des postes peuvent être affectés dans des établissements non sièges de COREVIH dans le cadre de conventions entre établissements de santé.

que des centaines de patients sont concernés et qu'il est important d'envisager ces restructurations également sous l'angle de la continuité et de la qualité de la prise en charge. Une concertation avec les COREVIH est un préalable indispensable à toute réorganisation afin que soient anticipées les modalités de transfert de file active, l'information donnée aux patients et l'analyse de l'impact de ces restructurations sur la qualité des soins (ruptures de prise en charge, perdus de vue...)

## L'activité hospitalière

Le suivi des personnes infectées par le VIH est essentiellement hospitalier. Une des caractéristiques majeures de l'offre de soins est d'être multiprofessionnelle et multidisciplinaire. L'activité hospitalière est organisée en activités d'hospitalisation de jour (dont les bilans annuels de synthèse), d'hospitalisation de plus de 24 h, et de consultations ambulatoires. Le contexte actuel est celui de la possibilité d'intégration de nouvelles activités comme l'éducation thérapeutique, compte tenu de contraintes budgétaires de plus en plus prégnantes et d'une augmentation des files actives. Les files actives augmentent depuis des années parce que le nombre de décès annuels (1 000) est aujourd'hui bien inférieur au nombre annuel de nouveaux cas dépistés (6 000). Une nouvelle politique de dépistage va être mise en place sous l'impulsion du nouveau plan national de lutte contre le Sida attendu en 2010 afin d'identifier les 36 000 personnes estimées ignorant leur infection par le VIH. Il faut donc s'attendre à voir les files actives hospitalières continuer à augmenter de manière significative dans les années à venir.

Il est essentiel que le projet médical d'organisation de la prise en charge des personnes infectées par le VIH dans les établissements de santé prenne en compte à la fois l'augmentation de la prévalence de l'infection par le VIH, ses caractéristiques cliniques, la diversité des pathologies qui lui sont associées et la vulnérabilité d'une partie de la population touchée (en particulier migrants, personnes en grande précarité sociale, usagers de drogues).

### L'hospitalisation de jour

#### L'hospitalisation de jour (HdJ) traditionnelle

Les hôpitaux de jour sont des structures précieuses qui proposent, selon le principe de l'unité de lieu et de temps, des soins globaux : bilans, séances d'éducation thérapeutique, prise en charge psychosociale, nutritionnelle, etc. Pour certains patients, souvent précarisés par des difficultés sociales, psychologiques ou des conduites addictives, ces hôpitaux de jour apportent une solution structurante et globale, rarement disponible dans le système ambulatoire de ville.

La circulaire DHOS/F1/MTAA/2006/376 du 31 août 2006 [13], communément appelée circulaire « frontière », précisait les conditions de facturation d'un groupe homogène de séjour (GHS) pour les prises en charge de moins d'une journée. Elle vient d'être actualisée : instructions DGOS du 15 juin 2010 [14].

*« 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 si une synthèse diagnostique ou thérapeutique, au moins provisoire, est réalisée par un médecin. »*

*« 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). »*

Il est précisé que les « consultations multidisciplinaires prises en charge au titre de missions d'intérêt général ne doivent pas non plus donner lieu à la facturation d'un GHS. De la même manière, les séances d'éducation thérapeutique ne doivent pas donner lieu à facturation d'un GHS, lorsque la venue en établissement est motivée par cette seule prise en charge ».

Un patient peut réaliser plusieurs hospitalisations de jour par an, tant que cela entre dans le cadre de bilans diagnostiques ou thérapeutiques. Rappelons que certains actes comme les chimiothérapies ou les transfusions, par exemple, appelés «séances» au sens du PMSI, entraînent également la facturation en GHS spécifique.

### **Hospitalisation de jour : exemples de combinaisons possibles :**

- Exemple 1 : Bilan diagnostique d'une image pulmonaire anormale associant fibroscopie bronchique, imagerie, actes de biologie et consultation de synthèse.
- Exemple 2 : bilan diagnostique d'une hépatite chronique associant imagerie, consultation d'hépatologie, actes de biologie et consultation de synthèse.

Un certain nombre d'hospitalisations de jour ne correspondaient plus à la définition des HdJ au regard de la circulaire «frontière», car elles comprenaient surtout un bilan biologique souvent coûteux, une consultation médicale et un encadrement psychosocial. Ces HdJ permettaient également de réaliser, sans frais pour le patient, des examens ou des consultations souvent à la charge du patient lorsqu'ils sont réalisés en ville (par exemple : dosage pharmacologique des antiviraux, FibroTest®, recherche de l'HLA B57, consultations psychologiques, nutritionnelles, etc.).

La diminution de recettes qui résulte de l'application stricte de la circulaire «frontière» constitue une menace à terme sur les postes et l'activité hospitaliers, au détriment de la qualité de la prise en charge des patients.

Les experts réitèrent leur souhait d'une tarification intermédiaire entre l'acte externe et le GHS pour les séjours ne relevant pas d'une hospitalisation de jour afin de permettre des soins de qualité et de financer à leur juste valeur des prises en charge complexes ou multidisciplinaires et multiprofessionnelles (psychologue, diététicien, assistants sociaux...). C'est le seul moyen de rémunérer à sa juste valeur une activité ne relevant pas de l'hospitalisation de jour, mais nécessitant en plus du temps médical et paramédical. Ces situations sont nombreuses et nécessitent une prise en charge de qualité : annonce, prise en charge des complications, changement de traitements, éducation thérapeutique, prévention, sevrage tabagique...

### ***Le bilan de synthèse annuelle en hôpital de jour***

L'infection par le VIH est la seule affection pour laquelle il existe une déclinaison orientée de la circulaire «frontière». La circulaire n° DHOS/M2A/DGS/R12/2007/415 du 19 novembre 2007 [15] précise les conditions pour qu'un séjour en hôpital de jour dit «bilan de synthèse annuel» puisse bénéficier de la tarification d'un GHS.

Ce bilan annuel de synthèse 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 3 examens biologiques dont un examen immunovirologique parmi les bilans suivants : tolérance du traitement, bilan métabolique, co-infection. L'électrocardiogramme est assimilé à un examen biologique (groupe A);
- et
- au moins 3 examens à réaliser parmi les actes suivants : consultations spécialisées et/ou consultations paramédicales et/ou examens d'imagerie (groupe B);
- et
- une synthèse médicale (obligatoire); il est impératif d'en assurer la traçabilité dans le dossier médical.

### Exemples de combinaisons possibles dans le cadre du bilan de synthèse annuelle en HdJ :

- Exemple 1 : Bilan biologique dont un examen immunovirologique, consultation proctologique, consultation d'éducation thérapeutique, consultation de tabacologie, de diététique et consultation de synthèse.
- Exemple 2 : Bilan biologique dont un examen immunovirologique, consultation avec psychologue, entretien avec assistante sociale, consultation de cardiologue et consultation de synthèse (même provisoire).

Cette évaluation annuelle est importante pour tous les patients compte tenu de la dynamique de l'infection (évolution des connaissances et des comportements, etc.). Cette modalité de prise en charge permet de regrouper plusieurs actes biologiques et cliniques en une hospitalisation de moins de 12 h 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.).

### Quelques principes concernant le bilan annuel de synthèse

Le bilan de synthèse en hôpital de jour est un outil de qualité de la prise en charge.

Il n'est pas obligatoire.

Il ne se résume pas au suivi médical habituel d'un patient (voir chapitre «Suivi»).

La synthèse médicale à l'issue de l'HdJ est impérative et doit être documentée dans le dossier du patient.

Le médecin réalisant la synthèse annuelle n'est pas obligatoirement le médecin habituel du patient auquel il sera référé lors d'une consultation ultérieure.

En termes de codage (voir encadré), celui-ci est réalisé à l'aide du guide de production des RSS, disponible sur le site de l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) : [www.atih.sante.fr/?id=000240007EFF](http://www.atih.sante.fr/?id=000240007EFF)

### Codage du bilan de synthèse annuelle en hôpital de jour

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, le codage est 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.

La mise en application de cette circulaire pose cependant différents problèmes : la réalisation d'au moins 3 examens du groupe B le même jour est difficile d'application du fait d'un plateau technique souvent insuffisant, rendant les bilans souvent très hétérogènes d'une structure à l'autre. De plus, l'application de la circulaire conduit certaines structures à recentrer la prise en charge sur l'hôpital pour des examens pouvant être faits en ville (suivi gynécologique par exemple), à l'origine d'une redondance d'examens, ce qui peut aller à l'encontre du choix du patient et de l'évolution de la prise en charge à l'heure des progrès thérapeutiques.

Les experts proposent que cet « hôpital de jour de synthèse » débouche sur l'élaboration d'un protocole de prise en charge personnalisée par patient comprenant :

- *Une évaluation médicale avec une synthèse par un médecin référent* de l'infection à VIH, faisant le point sur l'histoire de l'infection à VIH, son traitement et la recherche de facteurs de risque de comorbidités : dépistage des facteurs de risque cardio-vasculaire, des troubles neuro-cognitifs et des co-infections associées. Des bilans complémentaires individualisés pourraient être alors préconisés, à réaliser ultérieurement dans un cadre hospitalier ou en médecine de ville : bilan cardio-vasculaire à la recherche d'un athérome infraclinique, bilan cognitif à la recherche de troubles neuro-cognitifs légers, bilan rénal ou osseux plus spécialisé, recherche ciblée de cancers génitaux ou autres...
- *Un bilan éducatif* permettant de proposer une éducation thérapeutique personnalisée (voir chapitre « Éducation thérapeutique du patient »)
- *Une évaluation sociale par un travailleur social* qui pourrait aider et orienter le patient vers d'autres professionnels (assistante sociale de secteur, réseaux de soins, associations...).
- *Un entretien psychologique* prenant en compte les difficultés psychologiques du patient.

Ce protocole de prise en charge personnalisée s'appuie sur 4 aspects importants de cette pathologie chronique : médical, éducatif, social et psychologique. À la différence d'un hôpital de jour de synthèse qui nécessite la réalisation des examens le même jour, ce qui peut poser un problème en termes d'organisation et de choix du patient, cette nouvelle définition s'appuyant sur 4 consultations spécialisées permettra une évaluation plus globale des besoins que le patient et son médecin traitant auront à résoudre dans l'année à suivre. La rédaction de ce protocole de soins personnalisés sera la base de la facturation dite « hôpital de jour annuel de synthèse ».

Le parcours de soins pourrait être organisé ensuite en lien avec la médecine de ville.

### **L'hospitalisation de plus de 24 heures**

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 les recettes de l'établissement. Ces éléments amènent les experts à s'interroger : les recettes obtenues pour la prise en charge de patients infectés par le VIH compensent-elles les dépenses engagées ? C'est pourquoi, comme dans le rapport 2008, les experts demandent une étude spécifique de coût pour les patients infectés par le VIH, afin de s'assurer, d'une part, de la pertinence des calculs de l'étude nationale (l'étude nationale de coût est-elle représentative pour les patients infectés par le VIH ?) et, d'autre part, d'analyser la fréquence et les causes des séjours longs supérieurs à un mois.

### **Les consultations externes**

Certaines consultations externes peuvent faire l'objet d'une tarification spécifique. 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 consultation peut alors être appliquée au titre d'une majoration de coordination ou d'un avis ponctuel<sup>1</sup> de spécialiste (ancien interne de CHU ou PU-PH) (voir annexe 3).

1. Le spécialiste ne doit pas revoir le patient dans les six mois qui suivent.

Certains patients bénéficient le jour de leur consultation médicale de plusieurs consultations paramédicales (infirmières, psychologue, assistante sociale...). Celles-ci sont non facturables et l'établissement n'est pas rémunéré pour la prestation qu'il délivre. Comme il a été dit plus haut, les experts réitèrent leur souhait d'une tarification intermédiaire entre l'acte externe et une tarification hôpital de jour prenant en compte la spécificité des prises en charge réalisées.

Il semble également important d'organiser au sein de l'ensemble des services spécialisés VIH une offre de consultation à délai court pour notamment pouvoir faire face aux urgences et recevoir de nouveaux patients.

Afin de souligner l'importance de la cohérence d'équipe et de rappeler le rôle de l'ensemble des professionnels de santé pour une prise en charge de qualité (les assistants sociaux, les diététiciennes, les psychologues...), nous avons choisi de mettre l'éclairage, à titre d'exemple, sur la prise en charge psychologique (encadré 7), car, si, au fil des années, l'ensemble des services cliniques hospitaliers spécialisés dans la prise en charge des patients a été doté de psychologues, il apparaît que, dans le cadre des restructurations hospitalières et pour des raisons budgétaires, certains postes sont menacés.

### La prise en charge psychologique

Malgré les avancées scientifiques qui ont fait évoluer le traitement et le pronostic de la maladie, l'infection par le VIH, au-delà de l'acuité de la révélation de la séropositivité, s'inscrit dans le cadre d'une maladie au long cours qui entraîne toujours autant de souffrance, et peut provoquer des troubles psychologiques et/ou psychiatriques, nécessitant une prise en charge spécifique.

Face à cet ensemble de difficultés, il est nécessaire de réaliser une cohérence d'équipe pluriprofessionnelle travaillant en lien, axée sur une prise en charge globale «médico-psychosociale» des personnes.

L'intervention d'un psychologue est requise au moment de :

- **L'annonce** : Le psychologue propose sur un ou plusieurs entretiens un espace de parole, d'écoute, la possibilité de mettre en mots le traumatisme ressenti. L'accompagnement psychologique n'est pas forcément immédiat. Les patients peuvent solliciter les «psys» plus tard, lorsque la phase de sidération est dépassée.
- **La prise en charge au long cours des patients** : Les problématiques le plus souvent rencontrées sont liées :
  - à la relation à l'autre : gestion (ou non-gestion) du secret de la maladie, deuils...
  - à l'adhésion au traitement et aux soins qui relève souvent d'un vécu psychique douloureux et/ou conflictuel
  - au changement de traitement, à sa reprise après une fenêtre thérapeutique, ou à l'apparition d'effets indésirables liés aux médicaments
  - à la transmissibilité sexuelle de la maladie, au secret, à la «révélation au partenaire» ; questions lourdes qui influent sur un suivi au long cours et une adhésion à un traitement à vie.
- **L'hospitalisation**, qu'elle révèle la maladie ou qu'elle survienne lors du suivi en raison d'une altération de l'état général, génère souvent beaucoup d'angoisse, et il est alors nécessaire d'accompagner le patient s'il le souhaite. Connaître le patient en cours d'hospitalisation facilite la mise en place d'une alliance thérapeutique, permet de rencontrer la famille ou l'entourage si le patient le souhaite, et facilite également une meilleure organisation et une meilleure coordination de la prise en charge ambulatoire (maintien au domicile, hôpital de jour, accompagnements, visites à domicile, contact avec les services sociaux, avec les associations, et autres lieux de soins...).
- **De même le bilan annuel de synthèse** peut intégrer, si le patient l'accepte, un entretien par un référent «psy-VIH». Ces bilans peuvent permettre d'évaluer avec le patient le vécu de la séropositivité, son impact aux plans individuel, familial, social, professionnel, mais aussi de repérer les connaissances et les compétences du patient en matière de prise de traitement. Cela permet pour certains de formuler une demande de travail psychothérapeutique. Ces entretiens ont une valeur préventive.

L'offre de consultation ambulatoire permet le suivi de la prise en charge et un accompagnement dans le cadre du parcours de soins. Elle permet également de mieux prendre en compte certaines situations spécifiques; notamment celles des femmes séropositives qui nécessitent un accompagnement psychologique en particulier dans leurs projets de procréation, naturelle ou par PMA et celles des femmes pendant la grossesse, avant et après l'accouchement, car le risque de transmission du VIH peut engendrer beaucoup d'angoisse.

Enfin il faut souligner l'importance des psychologues pour les patients présentant des troubles cognitifs pour la réalisation des tests neuropsychologiques; ces tests se font le plus souvent dans des consultations neurologiques spécialisées.

***Le groupe d'experts souhaite rappeler l'importance des psychologues dans la prise en charge globale des patients et leur nécessaire intégration aux équipes cliniques.***

### **L'éducation thérapeutique du patient**

Avec les progrès thérapeutiques, l'infection par le VIH est considérée dorénavant comme une maladie chronique et, comme telle, exige un suivi sur le long terme. Elle requiert au quotidien la prise en compte de multiples facteurs, qu'ils soient liés à la vie avec la maladie, à la gestion des traitements (effets indésirables, observance), aux habitudes de vie (alimentation, activité physique, sexualité, dépendances éventuelles...) ainsi qu'aux impacts psychologiques et sociaux, notamment ceux concernant la « dicibilité » sur la maladie. Ainsi, la vie avec le VIH requiert pour les personnes de développer des compétences d'adaptation pour parvenir à vivre au mieux dans leur environnement. Afin de réduire les complications liées à la maladie et d'améliorer leur qualité de vie, il est devenu crucial de donner aux patients la possibilité de participer de la façon la plus large possible à des programmes d'éducation thérapeutique du patient (ETP). Les patients devront être informés de l'offre disponible en éducation, que ce soit à l'hôpital ou en ville (réseaux de santé ou programmes associatifs).

La circulaire DGS/DHOS du 17 juin 2007<sup>1</sup> spécifiait déjà l'importance de l'éducation thérapeutique du patient et la nécessité d'intégrer de façon forte la dimension préventive dans le soin. Dans le domaine de la vie sexuelle et affective, la démarche éducative porte une attention particulière aux besoins et aux demandes des consultants dans le respect de l'intimité et de la vie privée, tout en visant à l'acquisition de connaissances et de compétences chez les personnes, de sorte qu'elles puissent choisir d'adopter ou de maintenir un comportement de prévention vis-à-vis de la transmission du VIH, des IST et des co-infections.

Une nouvelle étape a été franchie avec la loi du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (loi HPST). La loi reconnaît l'ETP comme une activité de soins; elle intègre cette activité dans le code de la santé publique. Elle précise que : « *L'éducation thérapeutique s'inscrit dans le parcours de soins du patient. Elle a pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie.* » L'ETP doit, dorénavant, être organisée sous forme de programmes, conformément aux critères de qualité d'un cahier des charges, qui devrait être publié mi-2010. Ce cahier des charges impose notamment de travailler de manière pluriprofessionnelle, avec des intervenants spécifiquement formés en éducation. Il recommande la collaboration avec les associations de patients et l'implication active des patients. Ces programmes devront être autorisés par les agences régionales de santé (ARS) avant le 1<sup>er</sup> janvier 2011.

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) [www.sante.gouv.fr/adm/dagpb/bo/2007/07-07/a0070153.htm](http://www.sante.gouv.fr/adm/dagpb/bo/2007/07-07/a0070153.htm).

L'enjeu en 2010 est de formaliser les actions en cours sous forme de programmes conformément au cahier des charges du ministère de la Santé afin d'être autorisés et de pouvoir éventuellement bénéficier de financement.

S'agissant du financement, il faut bien distinguer les actions qui se déroulent au décours d'une hospitalisation de celles réalisées en ambulatoire.

- En hospitalisation (qu'il s'agisse d'une hospitalisation classique ou de jour), les actions d'éducation thérapeutique ne sont pas financées spécifiquement : c'est la tarification à l'activité qui s'applique et le fait que le patient bénéficie d'éducation thérapeutique ne change rien à la rémunération du séjour. Il est toutefois souhaitable de tracer les actes réalisés.

- En ambulatoire, il faut distinguer les programmes hospitaliers des programmes menés en ville. Les programmes hospitaliers peuvent être financés sur des crédits issus de l'enveloppe missions d'intérêt général (MIG) [16]. Si certains services ont obtenu des moyens, de nombreux autres soulignent qu'ils n'ont encore bénéficié d'aucun moyen supplémentaire malgré les actions développées. Certains programmes de ville sont actuellement financés sur des crédits du Fonds d'intervention pour la qualité et la coordination des soins (FIQCS).

À partir de 2010, l'ensemble des programmes aura vocation à être financé par les ARS.

L'enjeu est que l'activité d'éducation thérapeutique du patient devienne une activité à part entière de la prise en charge en soins et en santé, et cela sur l'ensemble du territoire.

Partageant avec l'éducation thérapeutique l'objectif général d'amélioration ou de maintien de la santé et de la qualité de vie, d'autres typologies d'offres ont été initiées puis largement développées par le monde associatif en réponse aux besoins des patients :

- les actions d'accompagnement thérapeutique, en référence au modèle d'éducation par les pairs, et définies comme « processus externes veillant à soutenir le patient et son entourage » [17], qu'elles soient ponctuelles ou inscrites dans la durée ;
- les actions de médiation en santé, dans lesquelles l'intervention d'un tiers peut utilement œuvrer à la facilitation ou à la récréation du dialogue avec les professionnels, orienter les personnes vers des sources d'information fiables, concourir à éclairer le parcours de soins et articuler entre elles diverses compétences...

Si les typologies en sont variées, les valeurs éthiques sur lesquelles elles se fondent appellent, comme pour l'éducation thérapeutique, à l'autonomie des personnes, au respect inconditionnel des modes de vie et au changement social.

## Filières d'aval

Le séjour à l'hôpital des personnes infectées par le VIH est souvent l'occasion de mettre en évidence les 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 « Conditions de vie ».

### **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. Le retour à domicile peut bénéficier, si besoin, d'un soutien sanitaire comme un service d'hospitalisation à domicile (HAD), un service de soins infirmiers à domicile (SSIAD) ou un service d'accompagnement médico-social 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 « Conditions de vie ».

Pour une faible proportion (de l'ordre de 5 à 10 %) de patients admis en SSR, les possibilités de réautonomisation 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 médico-social : 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 au-delà de 60 ans.

En l'absence de domicile adapté ou en cas d'isolement socio-familial, il est également possible de recourir à une orientation vers un appartement de coordination thérapeutique (ACT).

Cette rapide description ne rend pas compte des 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 citer le manque de visibilité du dispositif SSR qui ne permet pas d'identifier les structures susceptibles d'accueillir des personnes jeunes (< 60 ans) requérant des soins complexes, en dehors d'un petit réseau de SSR fléchés VIH/Sida. La redéfinition récente<sup>1</sup> des missions des SSR devrait faciliter la visibilité des structures spécialisées.

En dépit d'une augmentation globale des capacités d'accueil en SSR, des difficultés persistent du fait, notamment, d'une répartition inhomogène des lits parfois éloignés des territoires fortement impactés par l'épidémie, d'une offre d'aval du SSR encore insuffisante en termes de places dédiées dans des structures d'accueil de longue durée. Soulignons également le manque de places disponibles dans les structures ACT (voir ci-dessous).

### **Des besoins en SSR importants mais mal évalués**

La nécessité de recourir à des structures de SSR 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 antirétroviraux, les recours aux SSR restent fréquents. En l'absence d'enquête ciblée à l'échelon national, les besoins actuels en lits SSR fléchés VIH et leur utilisation réelle restent toutefois mal connus tant sur le plan qualitatif que sur le plan quantitatif (entre 300 et 500 patients par an en France sont probablement concernés).

Selon une évaluation récente [18], 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 des patients en SSR. La tuberculose est également une cause fréquente de demande d'admission en SSR, de même que la prise en charge des co-infectés VIH-VHC (25 % des séropositifs) qui constitue un motif émergent d'hospitalisation en SSR en raison de la lourdeur des options thérapeutiques. Une offre d'accueil est également nécessaire pour des pathologies tumorales (lymphomes, cancers classant

1. Décrets 2008376 et 377 du 17 avril 2008 relatifs aux conditions d'implantation de l'activité SSR et aux conditions techniques de fonctionnement de l'activité de SSR et circulaire n° 305 du 03/10/2008 relative aux décrets du 17 avril 2008.

ou non classant) dont l'incidence augmente ainsi que pour des prises en charge nutritionnelles (dénutrition sévère, troubles métaboliques).

Des besoins très spécifiques en soins de suite pré- et postnataux sont identifiés, notamment en Île-de-France. Il y aurait environ 1500 accouchements par an de femmes séropositives dont environ 80 % 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 (centre de l'Est parisien) encore en projet devrait ouvrir en 2010. Elle doit s'articuler avec d'autres dispositifs comme les centres maternels ou plus spécifiques comme les rares ACT mère-enfant.

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 spécifique. Enfin, il faut noter qu'environ 10 % 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.

Afin de clarifier l'offre de soins SSR spécifiques dans une région où est suivie environ 45 % de la file active nationale, l'agence régionale de santé (antérieurement de l'hospitalisation) d'Île-de-France a proposé, dans la dernière révision du SROS SSR (2010-2015)<sup>1</sup>, de reconnaître comme SSR spécialisé, à titre contractuel et expérimental, une option « viroses chroniques » dédiée à la prise en charge de patients infectés par le VIH et/ou les virus des hépatites. C'est une bonne base pour faire reconnaître la spécificité de l'activité VIH/Sida. À côté de ces structures spécialisées de recours, une offre de proximité complémentaire devrait également être mobilisée dans des SSR polyvalents pour des séjours de répit ou pour la prise en charge des situations les moins complexes. La traçabilité de l'activité VIH/Sida en SSR repose plus que jamais sur la qualité du codage dans le PMSI-SSR, où l'individualisation d'un ou de plusieurs groupes homogènes de journées (GHJ) dédiés à cette pathologie VIH/Sida est préconisée.

### **Un aval des SSR qui reste insuffisant**

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 neuro-cognitives et comportementales est un des principaux facteurs limitant le retour à la vie sociale et leur prise en charge au long cours se heurte à une offre d'accueil en aval des SSR encore peu développée. Selon une évaluation récente<sup>2</sup>, il serait nécessaire de créer quinze places par an en MAS ou en USLD pour la seule région Île-de-France. Une MAS offrant vingt places dédiées au VIH/Sida doit s'ouvrir en région parisienne au cours du premier semestre 2010. Un autre projet sur Paris a reçu un avis favorable pour quatorze places et un troisième est en cours d'instruction en région Île-de-France (Essonne). Par contre, l'offre reste quasi inexistante pour les places dédiées en FAM et en USLD. 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 différentes structures SSR. Nous ne disposons d'aucune information de création pour les autres régions françaises.

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 le chapitre « Conditions de vie »). Elles mériteraient une inscription identifiée dans les programmes régionaux et

1. SROS SSR arrêté du 18 décembre 2009. Cahiers des charges 2009 annexés aux SROS SSR, arrêté du 18 décembre 2009.

2. Déjà cité. Voir note 2.

interdépartementaux d'accompagnement (PRIAC)<sup>1</sup> des handicaps et de la perte d'autonomie.

Cette situation va encore s'aggraver en raison du vieillissement progressif sous traitement des personnes infectées par le VIH, ce qui va générer un flux de demandes vers la filière gériatrique (USLD et EHPAD). Ces structures y sont mal préparées tant sur les aspects techniques (les équipes manquant souvent d'un niveau acceptable de formation sur le VIH/Sida) que sur les contraintes financières (le coût élevé des traitements antirétroviraux compromettant l'équilibre budgétaire de ces structures).

### **Des « incohérences médico-administratives »**

L'absence fréquente de lien social ou familial, reflet de la grande précarité qui caractérise les patients admis en SSR, vient souvent s'ajouter aux contraintes imposées par la perte d'autonomie. Un obstacle supplémentaire, particulièrement épuisant pour les services sociaux hospitaliers, est constitué par certaines situations médico-administratives complexes qui interfèrent avec le projet de sortie et peuvent même le faire échouer, prolongeant durablement le séjour en SSR alors même que l'état de santé de la personne ne le nécessite plus. C'est le cas pour certains migrants qui sont confrontés à des difficultés spécifiques liées à la précarité de leur statut administratif (voir chapitre « Conditions de vie »). Les malades en situation irrégulière et dépourvus de droit d'accès direct à l'aide médicale d'État (AME)<sup>2</sup> peuvent bénéficier du dispositif d'admission en urgence (Fonds pour les soins urgents et vitaux, notamment prévus pour les personnes infectées par le VIH). Ce dispositif se prolonge quand ils sont transférés en SSR après leur prise en charge en court séjour<sup>3</sup>. Faute d'obtenir le titre de séjour d'un an garanti par la réglementation<sup>4</sup>, un nombre croissant d'entre eux sont contraints de rester hospitalisés en SSR pendant des mois. La délivrance par les préfectures d'autorisations provisoires de séjour (APS) de moins de 6 mois ne permet pas, en effet, de bâtir un projet de retour à la vie sociale s'appuyant sur des ressources pérennes type PCH, ce qui aboutit à financer un hébergement au prix de journée du SSR (voire parfois du court séjour).

### **SSR fléchés VIH : une spécificité menacée par l'évolution de la tarification**

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 accueillant des personnes infectées par le VIH, ce qui menace l'équilibre financier de ces structures. Ainsi, dans certains SSR, les patients sont 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.

Malgré sa complexité technique et ses contraintes financières, la spécificité VIH/Sida n'a pas été retenue dans la liste des SSR spécialisés identifiés dans les circulaires du 17 avril 2008<sup>5</sup>, hormis en Île-de-France où une offre « SSR viroses » a été contractualisée dans le cadre du SROS 2010-2015.

Lors de la mise en place prochaine de la tarification à l'activité (T2A) dans le champ du SSR, le modèle de tarification devra dépasser la seule dépendance physique et prendre en compte le financement pérenne des médicaments onéreux et la problématique des prises

1. Loi n° 2005-102 du 11 février 2005 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées.

2. Pour pouvoir bénéficier de l'AME, il faut faire état de plus de 3 mois de séjour sur le territoire français et de ressources inférieures à 606 € mensuels.

3. Alors même que ces catégories de personnes ne relèvent 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.

4. S'agissant des difficultés spécifiques des migrants en situation irrégulière, des recommandations sont faites dans le chapitre « Conditions de vie ».

5. Opus cité.

en charge complexes (sur le plan médical, psychologique et social). Pour une valorisation au juste coût, le modèle de financement actuel doit être profondément révisé, soit dans le cadre d'une contractualisation type «SSR viroses», soit en fonction de facteurs de complexité identifiés dans le PMSI-SSR, soit par l'inscription de ces médicaments onéreux sur la liste en sus, dite hors T2A. Cette dernière option doit être préconisée, car elle semble être la seule à pouvoir inciter et pérenniser une offre de soins pour des personnes infectées par le VIH dans les SSR polyvalents de proximité.

Il faut souligner que cette question du financement des médicaments onéreux n'est pas spécifique aux SSR et qu'elle se pose avec la même acuité pour les USLD et pour les établissements médico-sociaux (MAS, FAM et EHPAD), où des dispositifs de financement prenant en compte les antirétroviraux et autres médicaments vont devoir être organisés, par exemple dans le cadre de l'expérimentation de la réintégration des médicaments dans les dotations de soins<sup>1</sup>.

### **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...).

Début 2010, 1338 places étaient autorisées depuis la mise en place de ce dispositif. Cette offre ne couvre qu'environ 15 % des demandes. La loi du 2 janvier 2002, en intégrant les structures d'ACT dans la catégorie des structures médico-sociales, leur a permis de bénéficier de financements plus pérennes de l'assurance-maladie. Les dispositions du plan pour l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques<sup>2</sup> pourraient 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, une réponse purement sociale d'hébergement détournant le dispositif d'accompagnement au détriment des missions et publics cibles ait réduit les possibilités d'accueil de personnes souffrant de pathologies lourdes<sup>3</sup>.

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 %.
- De plus, ces structures rencontrent elles-mêmes des difficultés d'aval. La durée des séjours est souvent prolongée, faute de pouvoir faire aboutir un projet de sortie dans un contexte lié à la situation administrative de leurs résidents et de pénurie d'offre de logements sociaux mais aussi de difficultés d'articulation entre les services ACT et les dispositifs de relogement et de réinsertion (habitat social, maison relais, centre d'hébergement et de réinsertion sociale) (voir chapitre « Conditions de vie »).
- 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 particuliers (mère-enfant, familles, sortie de prison, transsexualité...), qui peuvent susciter

1. Voir circulaire DGAS/2C/DSS/1C/CNSA/209 du 6 août 2009.

2. Déjà cité. Voir note 5.

3. Principe de « subsidiarité » rappelé dans la circulaire DGAS/DGS/DSS du 02/01/2008, les ACT n'ayant pas vocation à accueillir des publics relevant d'autres dispositifs, hébergement social, appartements thérapeutiques pour malades psychiatriques.

des craintes chez les professionnels mais génèrent aussi des difficultés réelles comme l'absence de cadre de prise en charge pour les enfants accompagnants qui représentent une charge de travail conséquente. Soulignons de plus la capacité limitée du dispositif ACT dédié à l'accueil des personnes dépendantes à mobilité réduite en raison de l'inadaptation des locaux d'hébergement et de la formation insuffisante au handicap des professionnels impliqués. Enfin, 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.

## **Prise en charge extra-hospitalière**

La prise en charge en ville est cruciale, et doit être envisagée en étroite collaboration avec les équipes hospitalières. Les médecins traitants (le plus souvent généralistes) interviennent dans le dépistage et le diagnostic de l'infection par le VIH. Leur mobilisation est essentielle pour réduire le retard au diagnostic.

La majorité des patients traités est stabilisée sur le plan immunovirologique. Les comorbidités associées au VIH (que les patients soient ou non traités) sont multiples et relèvent pour une grande part du champ de compétences de la médecine générale. Le généraliste intervient aussi pour coordonner l'ensemble des professionnels du champ sanitaire et social nécessaires à la prise en charge des personnes infectées par le VIH.

Tous les généralistes doivent assurer, à l'égard des personnes à risque d'infection par le VIH et des personnes infectées par le VIH, les missions de soins de santé primaires définies par le consensus formalisé (CF) [19] publié en 2009.

Certains généralistes ont acquis une compétence suffisante pour s'impliquer, à l'égard des personnes infectées par le VIH, dans des missions avancées. Leur rôle doit être reconnu et valorisé. Il est souhaitable que de nouveaux médecins de ville s'impliquent dans ces missions avancées.

### **Les COREVIH doivent intervenir dans l'optimisation de la collaboration ville-hôpital et promouvoir les objectifs du consensus formalisé**

#### ***Le dépistage, le diagnostic précoce et l'orientation vers une prise en charge spécialisée***

Les données épidémiologiques montrent la fréquence actuelle du retard au diagnostic de l'infection par le VIH en France. Cette situation ne pourra s'améliorer que par un investissement de l'ensemble des médecins généralistes dans le dépistage et le diagnostic précoce (voir chapitre « Dépistage ») selon les nouvelles recommandations de la HAS [20].

Les missions de soins de santé primaires des généralistes ont été définies par le consensus formalisé (CF). Nous rappelons celles qui sont en rapport avec la phase de dépistage et diagnostic : proposer le dépistage de l'infection par le VIH et prescrire les tests adaptés, identifier les situations cliniques devant faire évoquer une infection par le VIH, annoncer le diagnostic d'infection par le VIH, informer un patient de la conduite à tenir en cas d'exposition au VIH.

La phase d'annonce est gérée par le médecin qui a prescrit le test diagnostique. Il lui appartient (si lui-même n'estime pas avoir la compétence nécessaire) d'orienter le patient dépisté vers une prise en charge spécialisée, en milieu hospitalier ou en ville.

La formation initiale (qui relève des départements de médecine générale des universités) et la formation continue (assurée notamment par les associations de FMC, les réseaux de santé et les COREVIH) des médecins généralistes à leurs missions de soins de santé primaires dans le domaine du VIH doivent être promues et financées.

### ***Créer les conditions d'un suivi partagé entre la ville et l'hôpital***

Tout médecin généraliste a un rôle à jouer dans le suivi des personnes infectées par le VIH, c'est pourquoi le CF a défini dans ce cadre des missions de soins de santé primaires : il doit s'informer des traitements médicamenteux pris par le patient et en vérifier les interactions, s'assurer de l'observance du traitement, prendre contact rapidement avec un médecin spécialiste en cas d'effet indésirable grave d'un traitement antirétroviral, s'assurer de la réalisation des examens de dépistage des comorbidités recommandés chez un patient porteur du VIH et pratiquer les vaccinations recommandées. À ces missions identifiées par le CF s'ajoute, toujours dans le cadre des missions de soins de santé primaires, la prise en charge des comorbidités associées au VIH, ou associées au vieillissement des PVVIH.

Au-delà de ces missions de soins de santé primaires, le CF insiste sur la possibilité, pour certains médecins de ville intéressés, de s'investir dans des missions dites « avancées » comprenant, en collaboration avec des équipes spécialisées, une participation au suivi clinique, biologique et thérapeutique des PVVIH. Les niveaux d'implication des généralistes sont donc variables et évolutifs dans le temps.

La mise en place de tels suivis alternés ville-hôpital « à la carte » doit permettre d'optimiser le suivi, le confort et la sécurité du patient, notamment dans les zones où le nombre et la localisation des services spécialisés sont mal adaptés.

Les réseaux de santé impliqués dans la prise en charge des personnes infectées par le VIH regroupent (quand ils existent) les professionnels du secteur médico-social (en ville et institutionnels) et les associations de patients. Ils assurent des missions de coordination des soins, de formation, d'information et d'évaluation des pratiques professionnelles. Si leur nombre a diminué au cours des dernières années, ils restent un dispositif intéressant pour aider de nouveaux professionnels à s'impliquer dans des missions « avancées » et à atteindre des files actives de patients d'un niveau suffisant pour assurer leur compétence à long terme. Des réseaux exclusivement « VIH » ne sont pas nécessairement mobilisateurs pour les médecins de ville (l'investissement formatif étant très élevé, pour des files actives initialement très faibles), et d'autres solutions peuvent être envisagées, comme les réseaux plurithématiques (plusieurs domaines sanitaires d'intervention plutôt qu'un seul) permettant 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 ces réseaux, qui les aideront dans une montée en charge progressive de leur activité VIH.

### ***La prise en charge partagée des personnes infectées par le VIH entre la ville et l'hôpital suppose le respect de conditions techniques***

#### ***Formation initiale et continue***

La formation initiale doit cibler l'ensemble des missions de base définies par le CF. La formation continue doit, au-delà des missions de base, proposer aux généralistes et spécialistes qui le souhaitent d'atteindre les objectifs des missions « avancées ».

Les recommandations conformes aux données actuelles de la science, dans le domaine de l'infection par le VIH, doivent faire l'objet d'une déclinaison en protocoles de prise en charge multidisciplinaire, faciles d'accès et d'une rédaction claire en cours d'élaboration à la HAS.

#### ***Outils de coordination des soins***

- Les comptes rendus de consultations spécialisées doivent être systématiquement adressés au médecin traitant. Les comptes rendus de synthèse annuelle doivent comporter des recommandations individualisées propres à chaque patient, à charge pour les intervenants sanitaires collaborant autour du patient, et notamment pour le médecin généraliste, de s'assurer de leur mise en œuvre effective et pour ces derniers d'en informer les équipes hospitalières référentes.

- Dans l'attente du dossier médical personnel (DMP), des expériences d'accès partagé aux dossiers médicaux informatisés sont souhaitables.
- Les services hospitaliers, dans le cadre des COREVIH, doivent établir et tenir à jour des annuaires d'institutions et de correspondants du secteur sanitaire et social pouvant offrir les services nécessaires à la prise en charge des PVVIH. Certains examens ou bilans peuvent être réalisés en ville (examen gynécologique, proctologique, suivi psychologique, psychiatrique, prise en charge sociale...). Le patient doit avoir le choix du lieu de réalisation de ces examens ou bilans. Des relais et des programmes d'éducation thérapeutique peuvent, de même, être proposés en ville, parallèlement aux programmes proposés en milieu hospitalier. Cependant, il ne faut pas sous-estimer les contraintes financières liées au système libéral.

Plus spécifiquement, il apparaît important :

- de formaliser le rôle et les missions des médecins traitants afin que chaque médecin de ville puisse s'impliquer dans le suivi du patient à hauteur de son souhait et de sa formation personnelle, et en fonction de la situation et du désir du patient ;
- de promouvoir la prescription alternée des médicaments antirétroviraux entre la ville et l'hôpital. Les conditions réglementaires du renouvellement des antirétroviraux et de leur modification devraient évoluer pour permettre que ces prescriptions alternées réduisent la fréquence du passage imposé en consultation hospitalière, sans réduire la qualité de l'expertise antirétrovirale. Il faudra aussi reconnaître la compétence de certains médecins de ville qui ont un exercice mixte comme vacataire hospitalier et médecin de ville. Le travail en réseau est un des moyens pour faciliter les pratiques collaboratives entre la ville et l'hôpital ; cependant, il ne doit pas être un passage obligé, car les pratiques en réseau restent très minoritaires ; l'enjeu est de retrouver un équilibre entre soins de premiers recours et dispositifs de soins spécialisés en fonction des besoins.

## **Les soins dans les lieux de privation de liberté**

### ***En garde à vue***

Pour éviter les problèmes de rupture de soins pendant la garde à vue, un médecin est requis [21] pour attester de l'aptitude au maintien en garde à vue et pour apprécier les soins nécessaires et prescrire, le cas échéant, la poursuite d'un traitement. Cependant, les données récentes [22] confirment les difficultés pour accéder à une consultation médicale : retard d'appel, organisation défaillante de la permanence des soins, rupture de secret médical, interruption de traitements. La HAS [23] a émis des recommandations claires sur la continuité des soins en garde à vue.

### ***En centre de rétention administrative***

Les centres de rétention administrative [24] (CRA) reçoivent les étrangers sans droit de séjour sur le territoire français, sous le coup d'une interdiction de territoire ou d'une procédure d'éloignement, le temps d'organiser leur retour au pays d'origine et de leur permettre d'exercer des démarches de recours. Y sont aussi présents des étrangers entrant sur le territoire, en attente de régularisation de leur situation (ex. : demandes d'asile). Ils y restent entre deux et trente-deux jours, en moyenne dix jours ; 32 268 étrangers ont été placés en centre de rétention en 2008. Il existe actuellement 25 CRA [25]. La capacité d'accueil globale des CRA a doublé en 5 ans, atteignant près de 2 000 places fin 2010.

La prise en charge sanitaire dans les CRA [26] repose sur une convention entre le préfet et un établissement de santé de proximité qui met à disposition du centre le personnel hospitalier et les moyens nécessaires. Les dispositions prévues par le CESEDA en faveur des étrangers malades s'y appliquent, ce que précise une note de la Direction générale de la santé du 17 août 2009.

### ***En prison : la prise en charge des patients dans les UCSA***

L'accès aux soins des personnes détenues dans les établissements pénitentiaires s'est amélioré au fil des années mais les personnels de santé travaillant dans les UCSA se heurtent à de nombreuses difficultés, en particulier celle d'obtenir des escortes en nombre

suffisant pour accéder aux plateaux techniques et diverses consultations des hôpitaux de proximité avec qui les UCSA fonctionnent en général très bien. Il s'agit d'un problème ancien qui limite l'efficacité du système de soins pour les personnes détenues. En 2010, les UCSA ne sont pas encore toutes informatisées, ce qui limite les échanges et rend impossible la mise en place de techniques innovantes de communication (télémédecine par exemple).

La prise en charge du VIH et des comorbidités fréquemment associées, hépatites (encadré), usage de drogues avec traitements de substitution aux opiacés, est globalement assurée en milieu carcéral bien qu'il subsiste de profondes inégalités entre établissements pénitentiaires.

### **Hépatites : 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 des obstacles à l'initiation du traitement, notamment si la personne détenue est motivée. Un bénéfice a été constaté chez les personnes condamnées à moins de 6 mois ; le résultat est optimisé par un accompagnement dans la continuité des soins à la sortie de détention (réinitiation des droits sociaux, élaboration d'un projet de soins avec une équipe extérieure et le cas échéant logement ou structure médico-sociale). Une des conditions de succès pour la mise en place d'un traitement en milieu carcéral est l'intervention des praticiens extérieurs et la mise en place d'une consultation avancée d'hépatologie et d'infectiologie dans l'établissement pénitentiaire au moins mensuelle (AIII). Les unités hospitalières sécurisées interrégionales (UHSI) n'interviennent que pour la prise en charge des complications justifiant une hospitalisation de 48 heures.

Les personnels de santé exerçant en milieu pénitentiaire sont généralement représentés au sein des COREVIH. 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 dresser un état des lieux et 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.

Une inspection sanitaire des établissements pénitentiaires a été réalisée conformément à la circulaire DGS/DHOS de janvier 2006. Elle est aujourd'hui terminée. Ses résultats sont attendus afin de pouvoir orienter l'action publique en matière d'organisation des soins, d'hygiène et de réduction des risques.

Un des enjeux majeurs en matière de soins est la préparation à la sortie et l'accès aux soins. Le changement de statut entre détention et milieu libre, et le défaut de coordination entre les milieux carcéraux et médicaux, entre les diverses administrations, sont la cause de discontinuités dans le suivi médical et social des personnes, particulièrement des personnes étrangères.

### ***Préparation à la sortie et accès aux soins***

Une étude de la CNAMTS [27] sur l'effectivité des droits met en évidence des marges de progrès. Il reste à améliorer la coordination entre les différents services et acteurs intervenant en détention (UCSA, SPIP<sup>1</sup>, SMPR<sup>2</sup> et associations) pour préparer la sortie dès l'entrée en détention. Il est également important de faciliter l'accès dans les établissements pénitentiaires à des structures extérieures de soutien médico-social (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, CMU, CMU-C, ALD, RSA) sans aucune carence à la sortie. Certaines dispositions de la loi pénitentiaire [28] rendent possible la domiciliation des personnes incarcérées à leur établissement pénitentiaire. Il

1. SPIP : service pénitentiaire d'insertion et de probation.

2. SMPR : service médico-psychologique régional.

convient aussi de mettre en réseau les différents acteurs intervenant à l'extérieur de la prison pour faciliter la réinsertion des personnes détenues à leur sortie. 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 débutée en détention peut être poursuivie à la CPAM une fois le détenu libéré. Des consultations postpénales ont été organisées.

De très rares permanences d'accès aux soins de santé (PASS) interviennent en détention, pour 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 reste à faire afin de les évaluer et de réfléchir à l'intérêt d'une généralisation à l'ensemble des prisons françaises. Il faut néanmoins être particulièrement vigilant, les détenus devant à leur sortie avoir directement accès au droit commun. L'existence de dispositifs spécifiques tels les PASS ne doit pas justifier une carence d'ouverture de droits et d'accès aux soins prévus par la loi.

La situation des personnes séropositives incarcérées n'ayant pas la nationalité française est particulièrement problématique. L'ouverture des droits médicaux et sociaux ne peut se faire sans l'octroi ou le renouvellement d'un titre de séjour. Or, de nombreuses juridictions d'application des peines refusent d'octroyer des permissions de sortie pour se rendre aux rendez-vous en préfecture. Par ailleurs, les préfectures peuvent refuser de manière illégale le renouvellement ou l'octroi d'un titre de séjour compte tenu de l'incarcération du demandeur.

Des difficultés particulières sont à souligner :

- l'élaboration et le renouvellement des protocoles d'ALD posent des difficultés, car le médecin de l'UCSA n'est pas à proprement parler le médecin traitant au sens de l'article L. 324-1 du code de la sécurité sociale, ce qui provoque le refus de certaines caisses. Dans d'autres cas, le protocole n'est pas initié du fait de la couverture sociale « complète » pendant l'incarcération ;
- l'accès aux soins de ville en cas de permission de sortie ou d'aménagement de peine (dont on peut prévoir une augmentation avec la loi pénitentiaire) pose également un problème : dispense d'avance de frais, ticket modérateur.

## **Le groupe d'experts recommande :**

### ***COREVIH***

- **aux ARS de s'appuyer sur les COREVIH pour l'intégration des volets VIH/ Sida dans les divers schémas régionaux (projet régional de santé, schéma régional de prévention, schéma régional d'organisation des soins, schéma régional d'organisation médico-sociale) ;**
- **aux établissements de santé sièges des COREVIH de bien identifier les crédits COREVIH qui sont des crédits autonomes et donc ne devraient pas être soumis au plafond d'emploi des établissements de santé.**

### ***Organisation hospitalière***

- **de faire évoluer la consultation de synthèse annuelle pour qu'elle intègre l'élaboration d'un « protocole de prise en charge personnalisée » ;**
- **de créer un acte « prise en charge complexe ou multidisciplinaire et multiprofessionnelle » intermédiaire entre l'acte de consultation externe et celui d'hospitalisation de jour ;**
- **de formaliser des programmes d'éducation thérapeutique en équipe, en impliquant les associations de patients sur la base du cahier des charges national et de former les acteurs.**

*Filières d'aval*

- de reconnaître la spécificité technique et économique des SSR accueillant des personnes infectées par le VIH en organisant notamment le financement des ARV et autres médicaments onéreux au moment du passage à la T2A : l'intégration du coût des antirétroviraux (ARV) dans les groupes homogènes de journées (GHJ) ou le placement des ARV sur la liste hors GHJ sont préconisés. Il en est de même pour les autres structures d'aval du SSR, notamment dans la filière gériatrique (USLD, EPHAD) et le secteur médico-social (MAS);
- d'évaluer régulièrement les besoins en soins de suite et de réadaptation (SSR) mais aussi en aval du SSR : filière gériatrique (USLD, EPHAD), secteur médico-social (MAS, FAM et ACT) et hébergement social.

*Prise en charge extra-hospitalière*

## • Médecine de ville

- de développer les conditions d'un suivi parallèle et complémentaire entre médecins traitants (premier recours) et équipes spécialisées :
  - . définition des rôles du médecin traitant et du service spécialisé,
  - . effort de formation initiale et continue en direction des médecins de ville pour les aider à remplir les missions de soins de santé primaires, et les missions avancées définies par le consensus formalisé de 2009,
  - . promotion de la prescription alternée des médicaments antirétroviraux entre la ville et l'hôpital. Les médecins de ville qui du fait d'un exercice partiel hospitalier peuvent initier ces traitements doivent se voir reconnaître le droit de le faire en ville.

## • Lieux de privation de liberté

- de proposer pour les personnes détenues une nouvelle politique de l'action publique en matière d'organisation et de continuité des soins, d'hygiène et de réduction des risques, en établissement pénitentiaire. La même attention doit être portée pour l'ensemble des lieux de privation de liberté.

## **Annexe 1. COREVIH : cadre réglementaire**

Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, notamment son article 20

Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, notamment son article 158

Décret n° 2005-1421 du 15 novembre 2005 relatif à la coordination de la lutte contre l'infection par le VIH (article D. 3121-35 du code de la santé publique)

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 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/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 (COREVIH)

Circulaire n° DHOS/E2/DGS/2007/328 du 27 août 2007 relative au rapport d'activité type des COREVIH

Circulaire n° DHOS/E2/DGS/SD6A/2007/25 du 17 janvier 2007 relative aux modalités de mise en place des COREVIH

Instruction du 23 avril 2009 relative au financement des COREVIH

### **Sites Internet utiles**

- Site Société française de lutte contre le Sida (SFLS) : [www.sfls.aei.fr](http://www.sfls.aei.fr)
- Boîte à outils COREVIH de la SFLS : [www.sfls.aei.fr/corevih/corevih-bao.asp](http://www.sfls.aei.fr/corevih/corevih-bao.asp)
- Bilan des COREVIH : [www.sante-sports.gouv.fr/les-comites-de-coordination-de-la-lutte-contre-l-infection-par-le-vih-corevih.html](http://www.sante-sports.gouv.fr/les-comites-de-coordination-de-la-lutte-contre-l-infection-par-le-vih-corevih.html)

## Annexe 2. Tarification particulière des actes de consultations

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 + 16 ans
Spécialistes	Majoration provisoire cliniciens	MPC	2 €	CS + MPC 23 + 2 = 25 €	S'applique exclusivement à la CS
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

### BIBLIOGRAPHIE

- 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.
- Circulaire 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.
- 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.
- [www.sante-sports.gouv.fr/les-comites-de-coordination-de-la-lutte-contre-l-infection-par-le-vih-corevih.html](http://www.sante-sports.gouv.fr/les-comites-de-coordination-de-la-lutte-contre-l-infection-par-le-vih-corevih.html).
- Article L. 1114-1 du code de la santé publique.
- 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.
- Circulaire du 19 décembre 2005 relative à l'instauration des coordinations régionales de la lutte contre l'infection due au virus de l'immunodéficience humaine : « Pour mémoire, les TECs sont financés [...] à mi-temps pour des activités de recherche clinique. »
- Circulaire DGS/DH n° 96-494 du 5 août 1996 relative à l'amélioration des liaisons entre les services de médecine et les services et établissements psychiatriques et au développement de la prévention de la transmission du VIH parmi les patients en milieu psychiatrique.
- Circulaire DGS-R12/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).

10. Guide méthodologique de production des informations relatives à l'activité médicale et à sa facturation en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie applicable au 1<sup>er</sup> mars 2010.
11. Instruction du 23 avril 2009 relative au financement des comités de coordination de la lutte contre l'infection par le VIH (COREVIH).
12. [www.sfls.aei.fr/corevih/corevih-bao.asp](http://www.sfls.aei.fr/corevih/corevih-bao.asp).
13. Circulaire n° DHOS/F1/MTAA/2006/376 du 31 août 2006 relative aux conditions de facturation d'un 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.
14. Instruction n° DGOS/R/2010/201 du 15 juin 2010 relative aux conditions de facturation d'un groupe homogène de séjour (GHS) pour les prises en charge hospitalières de moins d'une journée ainsi que pour les prises en charge dans une unité d'hospitalisation de courte durée (UHCD).
15. Circulaire n° DHOS/M2A/DGS/RI2/2007/415 du 19 novembre 2007 relative à la tarification d'un GHS au bilan de synthèse annuel dans la prise en charge des personnes infectées par le virus de l'immunodéficience acquise humaine (VIH).
16. DHOS, circulaire n° DHOS/E2/F/MT2A/2008/236 du 16 juillet 2008 relative au financement de la mission d'intérêt général (MIG) «actions de prévention et d'éducation thérapeutique relatives aux maladies chroniques» et portant sur la mise en place d'un suivi de l'activité d'éducation thérapeutique dans les établissements de santé. [http://adiph.org/TO/circulaire\\_236\\_160708.pdf](http://adiph.org/TO/circulaire_236_160708.pdf).
17. Rapport Saout C., Charbonnel B., Bertrand D. Pour une politique nationale d'éducation du patient. Rapport présenté à M<sup>me</sup> R. Bachelot-Narquin, septembre 2008, 172 p.
18. Bourhis B. Prise en charge des patients dépendants après un neuro-Sida : état des lieux et perspectives en région Île-de-France. Mémoire MISP, EHESP 2007.
19. Société de pathologie infectieuse de langue française et Société française de lutte contre le Sida. Consensus formalisé (CF) «Prise en charge de l'infection par le VIH en médecine générale et en médecine de ville», publié en mars 2009.
20. HAS. Dépistage de l'infection par le VIH en France Stratégies et dispositif de dépistage. Synthèse et recommandations octobre 2009.
21. Article 63-3 du code de procédure pénale et circulaire du 1<sup>er</sup> mars 1993.
22. Rapport de la Commission nationale de la déontologie de la sécurité 2009. [www.onds.fr](http://www.onds.fr).
23. Conférence de consensus du 2-3 décembre 2004 : [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Garde\\_vue\\_long.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Garde_vue_long.pdf).
24. Titre V du livre V du code de l'entrée et du séjour des étrangers et du droit d'asile (CESEDA). Article R. 551-2.
25. Arrêté du 27 juillet 2009.
26. Circulaire DPM/CT/DH/DLPAJ DEF/GEND n° 99-677 du 7 décembre 1999 relative au dispositif sanitaire mis en place dans les centres de rétention administrative.
27. CNAMTS. Effectivité des droits des personnes en détention. Mars 2009, 30 p.
28. Loi pénitentiaire n° 2009-1436 du 24 novembre 2009.

# ANNEXE 1

## Méthodologie de la rédaction et de la diffusion 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 professeur Patrick Yeni et sous l'égide de la Direction générale de la santé est définie par arrêté (paru le 29 octobre 2009 *JORF* n° 0261 du 10 novembre 2009 page 19465-texte 76).

- Le groupe d'experts s'est réuni de décembre 2009 à juin 2010 en séances plénières, d'une part, et sous forme de sous-groupes thématiques, d'autre part. Les séances plénières (7 réunions et 2 séminaires + 4 journées pour le groupe de relecture) se sont déroulées au siège de l'ANRS, à Paris.

Le plan, la méthodologie et le calendrier prévisionnel de travail ont été définis au cours de la première séance plénière.

La rédaction des chapitres a été travaillée en sous-groupe puis, après diffusion à tous les experts, discutée en séances plénières. Plusieurs séances plénières et réunions de travail par chapitre ont été nécessaires pour aboutir aux recommandations finales.

L'argumentaire et le rationnel des recommandations ont été tirés de l'analyse de la littérature et des résultats des essais cliniques, publiés ou communiqués sous forme d'abstract ou de communication orale au cours de congrès internationaux.

Les recommandations sont assorties de gradations (A et C) et de niveaux de preuve (I à III).

Le secrétariat technique du groupe est assuré par la Direction générale de la santé.

- La publication du présent ouvrage est assurée par La Documentation française.
- Une première édition spéciale préliminaire de diffusion restreinte a été publiée à l'occasion du congrès mondial sur le Sida de Vienne (18-24 juillet 2010).
- La version définitive a été publiée le 15 septembre 2010.
- Mille cinq cents exemplaires acquis par le ministère de la Santé et des Sports seront mis à disposition des équipes de l'administration centrale, des agences régionales de santé, des COREVIH, des associations et des partenaires impliqués dans les régions et les territoires.
- Le rapport est également consultable en ligne sur le site Internet du ministère de la Santé et des Sports.
- La diffusion du rapport sera 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 2010 a été assuré par la DGS et par l'ANRS. Aucune rémunération des auteurs n'a été perçue sous quelque forme que ce soit.

# ANNEXE 2

## Déclaration de conflits d'intérêt des membres du groupe d'experts et des responsables de chapitres pour 2008-2010

### Pr P. YENI

- Participations financières dans le capital d'une entreprise : aucune
- Activités exercées personnellement (interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, rapports, expertises, activités de conseil, colloques, conférences, formation) : GSK – Gilead Sciences – Tibotec – Merck Sharp & Dhome – Abbott – Pfizer – BMS

### D<sup>r</sup> C. BARBIER

- Participations financières dans le capital d'une entreprise : aucune
- Activités exercées personnellement (interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, rapports, expertises, activités de conseil, colloques, conférences, formation) : aucune

### Pr S. BLANCHE

- Participations financières dans le capital d'une entreprise : aucune
- Activités exercées personnellement (interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, rapports, expertises, activités de conseil, colloques, conférences, formation) : Tibotec – Boehringer Ingelheim – Gilead

### D<sup>r</sup> F. BOURDILLON

- Participations financières dans le capital d'une entreprise : aucune
- Activités exercées personnellement (interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, rapports, expertises, activités de conseil, colloques, conférences, formation) : GSK

### Pr M. BOURLIÈRE

- Participations financières dans le capital d'une entreprise : aucune
- Activités exercées personnellement (interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, rapports, expertises, activités de conseil, colloques, conférences, formation) : Schering Plough – Roche – Vertex – Tibotec – Boehringer Ingelheim – Pfizer – Gilead – BMS – Merck – Janssen – Abbott – Novartis – Roche

### Pr. E. BOUVET

- Participations financières dans le capital d'une entreprise : aucune
- Activités exercées personnellement (interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, rapports, expertises, activités de conseil, colloques, conférences, formation) : Sté Total – Cellestis – 3M – Smiths Médical

### Pr F. BRUN-VÉZINET

- Participations financières dans le capital d'une entreprise : aucune
- Activités exercées personnellement (interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, rapports, expertises, activités de conseil, colloques, conférences, formation) : European Commission – Virco – Pfizer – Siemens – Monogram – Merck – Bayer – Gilead – GSK – Janssen Cilag – BMS – Abbott – Roche

### **P<sup>r</sup> G. CHÈNE**

- *Participations financières dans le capital d'une entreprise : aucune*
- *Activités exercées personnellement (interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, rapports, expertises, activités de conseil, colloques, conférences, formation) : Roche*
- Boehringer Ingelheim

### **M<sup>me</sup> D. COSTAGLIOLA**

- *Participations financières dans le capital d'une entreprise : aucune*
- *Activités exercées personnellement (interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, rapports, expertises, activités de conseil, colloques, conférences, formation) : GSK*
- Roche – Boehringer Ingelheim – Abbott-BMS – Janssen – Gilead – Tibotec-GSK Bio – GSK Canada – Merck

### **M. H. FISCHER**

- *Participations financières dans le capital d'une entreprise : aucune*
- *Activités exercées personnellement (interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, rapports, expertises, activités de conseil, colloques, conférences, formation) : Boehringer Ingelheim – Gilead – BMS*

### **P<sup>r</sup> C. GOUJARD**

- *Participations financières dans le capital d'une entreprise : aucune*
- *Activités exercées personnellement (interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, rapports, expertises, activités de conseil, colloques, conférences, formation) : Gilead*
- BMS – Abbott – MSD

### **P<sup>r</sup> B. HOEN**

- *Participations financières dans le capital d'une entreprise : aucune*
- *Activités exercées personnellement (interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, rapports, expertises, activités de conseil, colloques, conférences, formation) : GSK*
- MSD – Gilead – Tibotec – Abbott – Boehringer Ingelheim – Pfizer – BMS

### **P<sup>r</sup> C. KATLAMA**

- *Participations financières dans le capital d'une entreprise : aucune*
- *Activités exercées personnellement (interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, rapports, expertises, activités de conseil, colloques, conférences, formation) : Abbott*
- Schering Plough – GSK – Janssen Cilag – Merck – Tibotec – BMS – AFRAVIH – MSD – Tibotec

### **M<sup>me</sup> M. L'HÉNAFF**

- *Participations financières dans le capital d'une entreprise : aucune*
- *Activités exercées personnellement (interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, rapports, expertises, activités de conseil, colloques, conférences, formation) : Abbott*
- ANRS – IFSI Saint-Antoine-Uni Cités

### **Pr. L. MANDELBROT**

- *Participations financières dans le capital d'une entreprise : aucune*
- *Activités exercées personnellement (interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, rapports, expertises, activités de conseil, colloques, conférences, formation) : Abbott*
- Gilead – BMS

### **P<sup>r</sup> S. MATHERON**

- *Participations financières dans le capital d'une entreprise : aucune*
- *Activités exercées personnellement (interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, rapports, expertises, activités de conseil, colloques, conférences, formation) : Boehringer Ingelheim*
- BMS – GlaxoSmithKline – Abbott-Gilead – MSD

**D<sup>r</sup> C. MICHON**

- Participations financières dans le capital d'une entreprise : aucune
- Activités exercées personnellement (interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, rapports, expertises, activités de conseil, colloques, conférences, formation) : BMS

**P<sup>r</sup> J.-M. MOLINA**

- Participations financières dans le capital d'une entreprise : aucune
- Activités exercées personnellement (interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, rapports, expertises, activités de conseil, colloques, conférences, formation) : BMS
- Tibotec – Merck – Abbott – Gilead – ViiV Healthcare – Boehringer Ingelheim – GSK

**M<sup>me</sup> N. MORGENSZTEJN**

- Participations financières dans le capital d'une entreprise : aucune
- Activités exercées personnellement (interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, rapports, expertises, activités de conseil, colloques, conférences, formation) : aucune

**P<sup>r</sup> P. MORLAT**

- Participations financières dans le capital d'une entreprise : aucune
- Activités exercées personnellement (interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, rapports, expertises, activités de conseil, colloques, conférences, formation) : GSK – Pfizer – BMS – ViiV Healthcare-Tibotec – Abbott – Boehringer Ingelheim – MSD

**P<sup>r</sup> F. RAFFI**

- Participations financières dans le capital d'une entreprise : aucune
- Activités exercées personnellement (interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, rapports, expertises, activités de conseil, colloques, conférences, formation) : BMS – Boehringer Ingelheim – Roche – Abbott – Gilead – GSK – Janssen Cilag – MSD – Glaxo Smithkline – Merck Sharp & Dohme – ViiV Healthcare – Pfizer

**P<sup>r</sup> J. REYNES**

- Participations financières dans le capital d'une entreprise : aucune
- Activités exercées personnellement (interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, rapports, expertises, activités de conseil, colloques, conférences, formation) : Abbott – GSK – Merck – Pfizer – Roche – Schering Plough – Tibotec – BMS – ViiV Healthcare MSD – Gilead – Boehringer Ingelheim

**P<sup>r</sup> C. ROUZIUX**

- Participations financières dans le capital d'une entreprise : aucune
- Activités exercées personnellement (interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, rapports, expertises, activités de conseil, colloques, conférences, formation) : Abbott – Cytheris-Tibotec – Gilead-MSD – GSK – Boehringer Ingelheim – Roche – BMS

**P<sup>r</sup> W. ROZENBAUM**

- Participations financières dans le capital d'une entreprise : aucune
- Activités exercées personnellement (interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, rapports, expertises, activités de conseil, colloques, conférences, formation) : Aicuris GMBH & Co KG – Abbott – CNS – Gilead Sciences – BMS – Merck Sharp & Dhome

**D<sup>r</sup> A.-M. TABURET**

- Participations financières dans le capital d'une entreprise : aucune
- Activités exercées personnellement (interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, rapports, expertises, activités de conseil, colloques, conférences, formation) : BMS – Gilead – Tibotec – Merck

**D<sup>r</sup> P. THIBAUT**

- *Participations financières dans le capital d'une entreprise* : aucune
- *Activités exercées personnellement (interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, rapports, expertises, activités de conseil, colloques, conférences, formation)* : aucune

**P<sup>r</sup> Y. YAZDANPANA**

- *Participations financières dans le capital d'une entreprise* : aucune
- *Activités exercées personnellement (interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, rapports, expertises, activités de conseil, colloques, conférences, formation)* : Tibotec – Roche – MSD – Boehringer Ingelheim – ANRS – Pfizer – Avexa – BMS – Gilead – Schering – GSK – Abbott – BMS

# Index

## A

AAH 364, 374  
Absorptiométrie 129  
Accès aux droits 364, 365  
Accès aux soins 364, 404  
Accident exposant au risque de transmission virale :  
– enfant 208  
– adulte 350  
Activité hospitalière 390  
Adolescent 186, 198  
ALD 365  
Allaitement 170  
Allocation d'aide au retour à l'emploi 373  
Allocation spécifique de solidarité 373  
Allocation supplémentaire d'invalidité 373  
Angiomatose bacillaire 324  
Anguillulose 313  
Annonce du diagnostic 82, 197  
Antiacide 231  
Antipaludéens 230  
Appartement de coordination thérapeutique 370, 400  
Assistance médicale à la procréation 151

## B

Barrière génétique 251, 253  
*Bartonella* 324  
BCG 102, 194, 305  
Bilan biologique 83  
Blastomycose 312  
Blip 260

## C

Calendrier vaccinal (enfant) 195  
*Campylobacter* 323  
Cancer anal 335  
Cancers 31, 196, 331  
*Candida* 309  
Carcinomes du col utérin 334  
CDAG 41, 351  
Centre de rétention administrative 403  
Charter (score) 134  
Child Pugh 297  
Chimioprophylaxie (tuberculose) 305  
Chimiothérapie 342  
*Chlamydia trachomatis* 321  
CIDDIST 41, 351  
Circoncision 48

Circulaire «frontière» 390  
Cirrhose 279  
*Clostridium difficile* 323  
Coccidioïdomycose 312  
Co-infection VIH-VHB 195, 281  
Co-infection VIH-VHC 195, 265  
Colposcopie 333  
Conditions de vie 363  
Condylomes 334  
Consensus formalisé 401  
Contraception 93  
COREVIH 350, 386, 401  
Counseling 41  
Complémentaire santé 367  
Cryptococcose 308  
Cryptosporidiose 313  
Cytomégalovirus 306

## D

Dépistage 36, 44, 158  
Désir d'enfant 147  
Diabète 124  
Discriminations 376  
Dyslipidémie 120

## E

Échec virologique 63, 260  
Éducation thérapeutique 84, 395  
Encéphalopathie 88  
Enfants 186  
Épidémiologie 24  
Érythropoïétine 278, 296  
Éthinylœstradiol 231

## F

Facteurs de risque 28  
Fibrates 122  
Fibromètre 268, 283  
Fibroscan 268, 283  
Fibrose hépatique 269  
Fibrotest 268, 283  
Filières d'aval 396

## G

Garde à vue 403  
Gonococcies 213, 321  
Grippe 101, 324  
Grossesse 160

**H**

Handicap 364, 373  
 Hébergement 369  
 Hémophilie 28, 279  
 Hépascore 268, 283  
 Hépatite A 100  
 Hépatite B 100, 283  
 Hépatite C aiguë 275  
 Hépatite C chronique 265, 275  
 Hépatite E 289  
 Hépatites 195, 265  
*Herpes simplex virus* 314  
 Histoplasmosse 311  
 HIVAN 136  
 HLAB\*5701 58, 87, 224  
 Hospitalisation de jour 390  
 HTAP 137  
 Hypercholestérolémie 120, 123  
 Hypertension artérielle 120  
 Hypertriglycéridémie 118, 120, 122, 131

**I**

Incapacité 374  
 Incidence 30, 36  
 Infarctus du myocarde 31  
 Infection récente 26, 214  
 Infections bactériennes 195, 322  
 Infections sexuellement transmissibles 98, 320  
 Insuffisance rénale 31, 226, 279  
 Interactions médicamenteuses 227, 303  
 Interféron pégylé 297  
 IRIS 193, 282, 302, 316  
 Isolement 363  
 Isosporose 313

**L**

Leishmaniose viscérale 311  
 Leuco-encéphalite multifocale progressive 315  
 Lieux de privation de liberté 403  
 Lipoatrophie 112, 126, 138  
 Lipodystrophie 112, 124, 126, 127, 193  
 Lipohypertrophie 112, 116, 125  
 Logement 369  
 Lymphogranulomatoses vénériennes 213, 321  
 Lymphomes 337

**M**

Maladie de Castleman 339  
 Maladie de Kaposi 336  
 Maladie de Nicolas-Favre 321  
 MDPH 364  
 MDRD 135  
 Médecine générale 351, 401, 402  
 Ménopause 94  
 Méthadone 231  
 Microbicides 48  
 Microsporidiose 313  
*Mycobacterium Avium* 305  
 Mycoses endémiques 311

**N**

Neurocognitif 32, 132, 138  
*Nocardia* 324  
 Nouveau-né 173, 178

**O**

Observance 91, 192, 198  
 Organisation des soins 386  
 Ostéonécrose 131  
 Ostéoporose 129

**P**

*Papillomavirus* 102, 333  
 Paracoccidioïdomycose 312  
 Pénicilliose 312  
 Pension d'invalidité 373  
 Permanences d'accès aux soins de santé 369  
 Pharmacocinétique 222  
 Pharmacogénétique 224  
 Pharmacologie 222  
 Pneumocoque 101  
 Pneumocystose 299  
 Pneumonies bactériennes 322  
 Pneumopathie lymphoïde 195  
 Ponction biopsie hépatique 267  
 Post-partum 168  
 Préservatif 43, 93  
 Prévention 42  
 Prévention combinée 46  
 Primo-infection 211, 258  
 Prise en charge extra-hospitalière 401  
 Prison 26, 49, 289, 351, 377, 403  
 Procréation naturelle 156  
 Prophylaxies postexposition :  
 – enfant 208  
 – adulte 352

Psychologie (troubles, prise en charge)  
196, 389, 394

## Q

Qualité de vie 375

## R

Refus de soins 376  
Réponse virologique rapide (RVR) 276  
Réponse virologique soutenue (RVS) 271,  
275  
Réseaux de santé 402  
Réservoirs 223  
Résistance 251  
Restes à charge 367  
Réunions de concertation  
pluridisciplinaires 68, 332  
*Rhodococcus equi* 324  
Risque cardio-vasculaire 113, 117, 136

## S

Salmonelles 323  
Services d'accompagnement à la vie  
sociale 371  
Services d'accompagnement médico-social  
des adultes handicapés 371  
Services de soins infirmiers à domicile 371  
Sevrage tabagique 85, 109  
Sexualité 42, 96, 199  
Sous-types 238  
SSR 397, 399  
Statines 122, 230  
Stéatose 126, 127, 266  
Suivi 81  
Suivi gynécologique 93  
Syndrome de reconstitution immunitaire  
(IRIS) 193, 282, 302, 316  
Synthèse annuelle 391  
Syphilis 213, 320

## T

Tabac 28, 85, 117, 109, 130  
TAMs 251  
Tests de dépistage 37  
Tests de dépistage rapide 38  
Tests de résistance 255  
Tests phénotypiques 257  
Toxicité hépatique 127, 270  
Toxicité mitochondriale 128, 137  
Toxoplasmose 300

Traitement antirétroviral :

- enfant 188
- adulte 52

Traitement postexposition (TPE) :

- enfant 208
- adulte 350

Traitement préexposition 49

Transgenres 95

Transmission mère-enfant 164

Troubles de l'érection 230

Tuberculose 31, 301

Tumeurs 331

## U

UCSA 49, 289, 351, 403

Urgences 352

Usagers de drogues 278

## V

Vaccin anti-HPV 336

Vaccination 100, 110, 194

Vieillessement 138, 375

VIH-1 groupe O 241

VIH-1 non-B 239

VIH-2 177, 242

Virus recombinants 239

Virus varicelle zona 314

Vitamine D 130, 131, 132

Voyages 99

## Y

*Yersinia* 323