

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

2006

Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH

Rapport 2006

Recommandations du groupe d'experts

**Sous la direction
du Professeur Patrick Yeni**

Réalisé avec le soutien du Ministère de la Santé et des Solidarités

**RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
MINISTÈRE DE LA SANTÉ
ET DES SOLIDARITÉS**

Médecine-Sciences
Flammarion
87, quai Panhard et Levassor, 75013 Paris
<http://www.medecine.flammarion.com>

Ce rapport d'experts 2006 fait suite à une lettre de mission adressée par M. Xavier BERTRAND, Ministre de la Santé et des Solidarités, au Pr Patrick Yeni le 2 décembre 2005.

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

Ce rapport peut également être consulté sur le site :

www.sante.gouv.fr

ISBN : 2-257-11198-2
© juillet 2006, Flammarion SA
<http://www.medecine.flammarion.com>

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

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

Elvire ARONICA	DHOS, Paris
Stéphane BLANCHE	CHU Necker-Enfants malades, Paris
François BOURDILLON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Marc BOURLIÈRE	CHU Saint-Joseph, Marseille
Françoise BRUN-VÉZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Khadoudja CHEMLAL	Direction Générale de la Santé, Paris
Geneviève CHÈNE	INSERM U593, Bordeaux
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM E0124, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Hugues FISCHER	TRT-5, ACT-UP, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Bruno HOEN	CHU de Besançon
Christine KATLAMA	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Marianne L'HÉNAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Jean-Michel MOLINA	CHU Saint-Louis, Paris
Nathalie MORGENSZTEJN	AFSSAPS, Saint-Denis
Philippe MORLAT	CHU de Bordeaux
François RAFFI	CHU de Nantes
Jacques REYNES	CHU de Montpellier
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Willy ROZENBAUM	CHU Saint-Louis, Paris
Pierre THIBAUT	Médecin généraliste, Bordeaux
Yazdan YAZDANPANAH	CHU de Tourcoing

PARTICIPANTS AUX GROUPES THÉMATIQUES

Groupe « Épidémiologie de l'infection par le VIH »

*Sous la direction de Dominique Costagliola, INSERM E0214,
CHU Pitié-Salpêtrière, Paris*

F. BONNET	CHU de Bordeaux
F. BOURDILLON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
G. CHÈNE	INSERM 593, CHU de Bordeaux
F. DABIS	INSERM 593, CHU de Bordeaux
F. LERT	INSERM U88, Saint-Maurice
C. LEWDEN	INSERM 593, CHU de Bordeaux
C. SEMAILLE	InVS, Saint-Maurice

Groupe « Traitement antirétroviral »

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

F. BRUN-VÉZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
V. CALVEZ	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
M.-L. CHAIX-BAUDIER	CHU Necker-Enfants malades, Paris
G. CHÈNE	INSERM 593, CHU de Bordeaux
H. FISCHER	TRT-5, ACT-UP, Paris
C. KATLAMA	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
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
Y. YAZDANPANAH	CHU de Tourcoing

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

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

K. CHEMLAL	DGS, Paris
H. FISHER	TRT-5, ACT-UP, Paris
I. HEARD	CHU Européen Georges-Pompidou, Paris
O. LAUNAY	CHU Cochin, Paris
Y. LEVY	CHU Henri-Mondor, Créteil
M. L'HÉNAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
I. POIZOT-MARTIN	CHU de Marseille
C. ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
T. PRESTEL	AIDES, Paris
P. THIBAUT	Bordeaux

Groupe « Infection par le VIH et procréation »

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

F. BAVOUX	CHU Saint-Vincent de Paul, Paris
A. BERREBI	CHU de Toulouse
S. BLANCHE	CHU Necker-Enfants malades, Paris
L. BUJAN	CHU de Toulouse
E. DULIOUST	CHU Cochin, Paris
A. FAYE	CHU Robert-Debré, Paris
V. GARRAIT	Centre hospitalier intercommunal de Créteil
C. GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
J. GUIBERT	CHU Cochin, Paris
I. HEARD	CHU Européen Georges-Pompidou, Paris
M. LERUEZ-VILLE	CHU Necker-Enfants malades, Paris
A.-G. MARCELIN	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
S. MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
A. MEIER	ACT-UP, Paris
T. PRESTEL	AIDES, Paris
C. ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
J.-P. TRELUYER	CHU Saint-Vincent de Paul, Paris
R. TUBIANA	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
J. WARSZAWSKI	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

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

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

M.-L. BRIVAL	CHU Cochin, Paris
C. DELAUGERRE	CHU Necker-Enfants malades, Paris
C. DOLLFUS	CHU Troussseau, Paris
D. DOUARD	CHU de Bordeaux
A. FAYE	CHU Robert-Debré, Paris
G. FRITION	CHU Cochin-Port-Royal, Paris
I. FUNCK BRENTANO	CHU Necker-Enfants malades, Paris
M. LEVINE	CHU Robert-Debré, Paris
F. MONPOUX	CHU de Nice
G. POINT	Dessine-moi un mouton, TRT-5, Paris
C. ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, 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	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Groupe « Primo-infection par le VIH »

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

B. HOEN	CHU de Besançon
O. HEINIS	ACT-UP, Paris
C. ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
D. SERENI	CHU Saint-Louis, Paris

Groupe « Résistance du VIH-1 aux antirétroviraux »

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

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

Groupe « Pharmacologie des antirétroviraux »

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

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

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

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

Y. BENHAMOU	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
D. BLANC	TRT-5, AIDS, Paris
P. CACOUB	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
H. FONTAINE	CHU Necker-Enfants malades, Paris
M. L'HÉNAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
G. PIALOUX	CHU Tenon, Paris
L. PIROTH	CHU de Dijon
V. THIBAUT	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Y. YAZDANPANAH	CHU de Tourcoing

Groupe « Complications des traitements antirétroviraux »

*Sous la direction du Pr C. Katlama,
CHU Pitié-Salpêtrière, Paris*

Y. BENHAMOU	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
F. BOCCARA	CHU Saint-Antoine, Paris
J. CAPEAU	CHU Saint-Antoine, Paris
P. GIRAL	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
P. LECLERCQ	CHU de Grenoble
M. L'HÉNAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
E. MESSAS	CHU Tenon, Paris
I. POIZOT-MARTIN	CHU Sainte-Marguerite, Marseille
S. ROZENBERG	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
L. SERFATY	CHU Saint-Antoine, Paris
M.-A. VALANTIN	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
J.-P. VIARD	CHU Necker-Enfants malades, Paris
C. VIGOUROUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris

Groupe « Infections et cancers au cours de l'infection par le VIH »

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

F. BONNET	CHU de Bordeaux
F. BOUÉ	CHU Antoine-Béclère, Clamart
G. CHÈNE	INSERM 593, CHU de Bordeaux
N. DUPIN	CHU Tarnier, Paris
J. GASNAULT	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
I. HEARD	CHU Européen Georges-Pompidou, Paris
M. L'HÉNAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
O. LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants malades, Paris
T. MAY	CHU de Nancy
B. MILPIED	CHU de Nantes
J.-M. MOLINA	CHU Saint-Louis, Paris
C. PIKETTY	CHU Européen Georges-Pompidou, Paris
F. RAFFI	CHU Nantes
D. SALMON	CHU Cochin, Paris
A.-M. TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
P. THIBAUT	Bordeaux

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

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

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

« Immunothérapie de l'infection par le VIH »

*Texte proposé par le Pr Y. Levy et discuté en séances plénières
par l'ensemble du groupe des experts*

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

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

D. ABITBOUL	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
E. CASALINO	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
F. DAMOND	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
F. DELATOUR	DGS, Paris
M. DE MELO	TRT-5/CHV/ARCAT, Paris
F. LOT	InVS, Saint-Maurice
D. MONVOISIN	AIDES, Paris
M. OHAYON	Sida Info Service, Paris
C. RABAUD	CHU de Nancy

Groupe « Organisation des soins et infection par le VIH »

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

M. AOUSTIN	DHOS, Paris
E. ARONICA	DHOS, Paris
C. BARBIER	DRASSIF, Paris
F. BOURDILLON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
C. CHARDIN	DGS, Paris
K. CHEMLAL	DGS, Paris
P. CHEVIT	DGS, Paris

F. DAVID	Hôpital de Lagny
D. DELATOURE	DGS, Paris
D. LACOSTE	CHU de Bordeaux
J.-M. LEGALL	AIDES, Paris
A. PARIENTE-KHAYAT	DHOS, Paris
F. PILORGE	SIDACTION, Paris
J. REYNES	CHU de Montpellier
T. TROUSSIER	DGS, Paris
A. VEISSE	COMÈDE, Le Kremlin-Bicêtre

Groupe de relecture et de synthèse

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

F. BOURDILLON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
K. CHEMLAL	DGS, Paris
C. GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
M. L'HÉNAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
C. ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris

- *La méthodologie de travail du groupe d'experts est précisée en annexe à la fin de cet ouvrage (p. 342).*
- *Les déclarations de conflits d'intérêt des membres du groupe d'experts pour 2004-2006 sont précisées en annexe à la fin de cet ouvrage (p. 343).*

SOMMAIRE

Groupe des experts « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH »	V
Abréviations	XVII
1. Introduction	1
2. Gradation des recommandations et niveaux de preuve	4
3. Épidémiologie de l'infection par le VIH	5
Sources de données	5
Estimation de la prévalence de l'infection par le VIH.....	6
La surveillance de l'infection par le VIH au 30 juin 2005	7
Patients suivis en 2004 et patients nouvellement pris en charge en 2004	10
Patients débutant un premier traitement au cours du premier semestre 2005	11
Comparaisons régionales de l'état biologique des patients traités en 2005	11
Morbidité entre 2000 et 2004	12
Mortalité	16
Points forts et recommandations	19
4. Traitement antirétroviral.....	22
Objectifs généraux du traitement antirétroviral	22
Quand débuter un traitement antirétroviral ?	22
Par quel traitement antirétroviral faut-il commencer ?	25
Gestion d'un premier traitement efficace	34
Prise en charge des situations d'échec virologique	37
Médicaments antirétroviraux en ATU et en développement en 2006	43
Points forts et recommandations	44
5. Suivi de l'adulte infecté par le VIH	52
Évaluation initiale et organisation du suivi	53
Mise en place et surveillance du traitement antirétroviral	55
Suivi de la femme séropositive	60
Soutien aux personnes traitées et observance	62
Autres points essentiels et situations particulières	64
Vaccinations	67
Sexualité et prévention	70
Points forts et recommandations	74
Annexe. Tableau des vaccinations pour la personne infectée par le VIH	79
6. Infection par le VIH et procréation	82
Dépistage du VIH et procréation	82
Désir d'enfant	84
Interruption volontaire de grossesse	88
Grossesse	88
Prise en charge du nouveau-né d'une mère infectée par le VIH ..	102
Assistance médicale à la procréation	109

Points forts et recommandations	115
Annexe. Liste des centres réalisant une activité d'AMP à risque viral VIH	122
7. Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH	123
Profil évolutif de l'infection de l'enfant	124
Généralités sur le traitement antirétroviral en pédiatrie	124
Stratégies d'utilisation des antirétroviraux chez les enfants	125
Suivi du traitement	128
Complications	128
Syndrome de reconstitution immunitaire	129
« Simplification » thérapeutique et arrêt thérapeutique	129
Échec thérapeutique	130
Vaccinations usuelles	130
Prophylaxie des infections bactériennes et opportunistes	131
Co-infections par le VHB, le VHC et le VIH	131
Cancer	131
Troubles psychologiques de l'enfant et facteurs de vulnérabilité	132
Annonce de la séropositivité à l'enfant	132
Information de l'entourage et des structures d'accueil	133
Difficultés identitaires et relationnelles dans la famille	133
L'adolescent	134
Points forts et recommandations	139
Annexe 1. Les différentes molécules utilisables chez l'enfant, formes galéniques, statut AMM et doses	143
Annexe 2. Classification 1994 de sévérité clinique et immunologique de l'infection par le VIH de l'enfant	148
8. Primo-infection par le VIH	149
Diagnostic de primo-infection	149
Facteurs prédictifs de progression des patients non traités au stade de la primo-infection	149
Intérêt d'un traitement antirétroviral précoce	150
Risques et limites d'un traitement antirétroviral précoce	150
Durée de traitement et modalités d'arrêt	151
Prise en charge recommandée	151
Points forts et recommandations	153
9. Résistance du VIH-1 aux antirétroviraux	156
Mécanismes de la résistance	156
Tests de résistance	158
VIH-1 sous-types non-B	161
Épidémiologie de la résistance aux antirétroviraux	162
Indications des tests génotypiques de résistance : argumentaire ..	163
En pratique	165
Études en cours	166
Points forts et recommandations	168
10. Pharmacologie des antirétroviraux	171
Pharmacocinétique des antirétroviraux	171
Rappels sur les interactions médicamenteuses	175
Indications des dosages plasmatiques d'antirétroviraux	179
Points forts et recommandations	181

11. Co-infections par le VIH et les virus des hépatites	185
Co-infection VIH-VHC	185
Co-infection VIH-VHB	198
Vaccination	205
Cas particulier des co-infections chez les personnes détenues	206
Points forts et recommandations	207
Annexe 1. Méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose chez les patients co-infectés VIH-VHC	212
Annexe 2. Effets indésirables de l'interféron pégylé et de la ribavirine et modalités de prise en charge	212
12. Complications des traitements antirétroviraux	214
Anomalies de la répartition des graisses	214
Anomalies du métabolisme lipidique	219
Anomalies du métabolisme glucidique	223
Syndrome métabolique	226
Risque cardiovasculaire	229
Toxicité mitochondriale	231
Complications hépatiques	233
Complications osseuses	235
Points forts et recommandations	237
13. Infections et cancers au cours de l'infection par le VIH	242
Pneumocystose et toxoplasmose	242
Tuberculose	244
Infections à <i>Mycobacterium avium</i>	247
Infections à cytomégalovirus	248
Cryptococcose	250
Infections à <i>Candida</i>	251
Leishmaniose viscérale	252
Parasitoses intestinales	253
Infections à virus herpes simplex	254
Infections à virus varicelle-zona	254
Leuco-encéphalite multifocale progressive	255
Troubles cognitifs associés au VIH.....	256
Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire	256
Infections sexuellement transmissibles	257
Infections bactériennes	261
Infections gynécologiques à HPV	264
Infections anales à HPV	266
Maladie de Kaposi	267
Maladie de Castelman	268
Lymphomes	268
Cancers non classant SIDA	269
Chimiothérapie et traitement antirétroviral	271
Points forts et recommandations	273
Annexe. Troubles cognitifs associés au VIH	281
14. Infections par les VIH-1 sous-types non-B, les VIH-1 groupe O et les VIH-2	284
Infections par le VIH-1 du groupe M de sous-types non-B	285
Infections par le VIH-1 groupe O	288
Infections par le VIH-2.....	289
Points forts et recommandations	292

15. Immunothérapie de l'infection par le VIH	296
Immunothérapie non spécifique	296
Immunothérapie spécifique de l'infection par le VIH	298
Points forts et recommandations	299
Annexe. Recommandations pour la prescription d'interleukine 2 ...	301
16. Prise en charge des situations d'exposition au risque viral	302
Rationnel du traitement post-exposition au VIH	302
Accidents exposant au sang en France : état des lieux	302
Expositions non professionnelles aux VIH, VHC et VHB	307
Prophylaxie post-exposition : état des lieux en France	308
Le dispositif de prise en charge et son optimisation	309
Indications, choix du traitement antirétroviral et prise en charge ...	310
Suivi après un accident d'exposition	314
Cas particulier de l'enfant	315
Points forts et recommandations	316
17. Organisation des soins et infection par le VIH.....	318
Dépistage du VIH	318
Prévention et éducation pour la santé dans les lieux de soins	322
Tarification à la pathologie et nouvelle gouvernance hospitalière ..	326
Besoins en soins de suite et de réadaptation	327
COREVIH	329
Réseaux et médecins de ville	333
Aspects socio-juridiques	334
Points forts et recommandations	336
Annexe. Les modalités de tarification des établissements de santé ont été profondément modifiées depuis 2004	340
Annexe 1. Méthodologie de la rédaction du présent rapport	342
Annexe 2. Déclaration de conflits d'intérêt des membres du groupe d'experts pour 2004-2006	343
Index	347

ABRÉVIATIONS

AAH	Allocation adulte handicapé
AC	Action coordonnée
AES	Accident avec exposition à du sang ou à un liquide biologique contenant du sang
ABC	Abacavir
ADN	Acide désoxyribonucléique
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé
AME	Aide médicale d'état
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMP	Assistance médicale à la procréation
ANRS	Agence nationale de recherches sur le Sida et les hépatites virales
APV	Amprénavir
ARN	Acide ribonucléique
ARV	Antirétroviral
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
ATV	Atazanavir
ASC	Aire sous la courbe
CCAS	Centre communal d'action sociale
CISIH	Centre d'information et de soins de l'immunodéficience humaine
CPAM	Caisse primaire d'assurance maladie
CMV	Cytomégalovirus
COREVIH	Coordination régionale de lutte contre le virus de l'immunodéficience humaine
CPK	Créatine phosphokinase
CMU	Couverture maladie universelle
CMU-C	Couverture maladie universelle complémentaire
CNR	Centre national de référence
CSHPF	Conseil supérieur d'hygiène publique de France
CVP	Charge virale plasmatique
d4T	Stavudine
DGS	Direction générale de la santé
DHOS	Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins
ddl	Didanosine
DO	Déclaration obligatoire
DRV	Darunavir (TMC-114)
EPF	Enquête périnatale française
EFV	Efavirenz
EPO	Érythropoïétine
FPV	Fosamprénavir
FHDH	Base de données françaises sur le VIH (ex-DMI-2)
FTC	Emtricitabine
GIQ	Quotient inhibiteur génotypique
HAS	Haute autorité de santé
HPV	Papillomavirus humain
HSV	Virus herpes simplex
IDM	Infarctus du myocarde
IDV	Indinavir
IFN	Interféron

IL-2	Interleukine 2
INNTI	Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse
INTI	Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse
InVS	Institut de veille sanitaire
IO	Infection opportuniste
IP	Inhibiteur de protéase
IP/r	Inhibiteur de protéase potentialisé par le ritonavir
IRIS	Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire
IST	Infection sexuellement transmissible
LAM	Lamivudine
LEMP	Leuco-encéphalite multifocale progressive
LDH	Lactate déshydrogénase
LPV	Lopinavir
MAC	<i>Mycobacterium avium complex</i> (mycobactéries atypiques du complexe aviaire)
MK	Maladie de Kaposi
NFV	Nelfinavir
NVP	Névirapine
OMS	Organisation mondiale de la santé
PACA	Provence-Alpes-Côte d'Azur
PAD	Pression artérielle diastolique
PAS	Pression artérielle systolique
PASS	Permanence d'accès aux soins de santé
PBH	Ponction-biopsie hépatique
PI	Primo-infection
RCP	Résumé des caractéristiques de produits
RMI	Revenu minimum d'insertion
SQV	Saquinavir
TAM	<i>Thymidine analog mutation</i>
TME	Transmission mère-enfant
TMP-SMZ	Triméthoprime-sulfaméthoxazole
TCA	Temps de céphaline activée
TDF	Ténofovir
TP	Taux de prothrombine
TPE	TraITEMENT post-exposition
TPV	Tipranavir
UCSA	Unité de consultation et de soins ambulatoires (établissement pénitentiaire)
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
ZDV	Zidovudine

Introduction

Depuis 2004, année du précédent rapport, la prise en charge de l'infection par le VIH a évolué ; à côté des données majeures qui restent d'actualité, le rapport 2006 s'attache à souligner ces évolutions.

Sur le plan épidémiologique, on estime à 100 000 à 130 000 le nombre de personnes vivant avec une infection par le VIH, et ce nombre s'accroît. Environ 7 000 nouvelles contaminations sont observées chaque année. Les contaminations par rapports homosexuels augmentent, ce qui témoigne en partie d'un relâchement des précautions. La moitié des découvertes de séropositivité est liée à des personnes de nationalité d'un pays d'Afrique subsaharienne, soulignant la nécessité de s'assurer de l'accès aux soins de cette population, souvent socialement défavorisée. Contrairement aux recommandations thérapeutiques actuelles, la moitié des patients débutent leur traitement alors qu'ils ont déjà un déficit immunitaire sévère ou un Sida, souvent parce qu'ils ignorent leur séropositivité au moment du diagnostic de Sida. Les prises en charge tardives sont associées à un pronostic plus grave, qui persiste plusieurs années après le début du traitement. Ces données ne se sont pas améliorées depuis le rapport 2004 ; elles montrent la nécessité de campagnes de prévention et de dépistage ciblées sur les populations les plus exposées.

Face à ce tableau préoccupant, l'amélioration régulière du traitement de l'infection par le VIH doit être soulignée. Sans rien perdre de son efficacité (65 p. 100 des personnes traitées sont en succès thérapeutique), il gagne en simplicité (nombre de comprimés) et en tolérance. Cela permet de recommander de le débuter un peu plus tôt ($CD4 = 350/mm^3$) qu'on ne pouvait le faire en 2004. En outre, de nouveaux médicaments rendent plus actif le traitement des patients chez qui le virus était devenu très résistant. Les efforts en cours permettent d'espérer des améliorations supplémentaires à moyen terme. Les objectifs du traitement se sont précisés : obtenir une charge virale indétectable dans le plasma n'est plus le seul objectif. Il faut également veiller à atteindre – et à maintenir – un taux de $CD4$ au-dessus de $500/mm^3$: cette dernière condition est associée à une survie similaire à celle de la population générale.

Toutefois, le traitement de cette infection reste complexe en raison des risques d'effets indésirables des médicaments et des résistances virales qui limitent l'efficacité des antiviraux. Les tests génotypiques de résistance s'améliorent constamment et tiennent compte des nouveaux médicaments disponibles. Leurs indications se sont élargies, mais leur interprétation est souvent complexe. Les indications et modalités de dosage des antiviraux dans le plasma sont mieux codifiées. Les résultats de ces dosages aident le thérapeute à optimiser le rapport efficacité/tolérance des traitements. Malgré de nombreuses améliorations, les médicaments de l'infection par le VIH restent responsables d'effets indésirables parfois graves : les lipodystrophies et les complications métaboliques (en particulier lipidiques, avec leurs risques cardiovasculaires associés) sont des problèmes majeurs et très fréquents, difficiles à traiter, justifiant des efforts soutenus de prévention, afin que la morbidité et la mortalité liées aux traitements n'augmentent pas, alors que celle liée au virus diminue.

La mortalité des patients infectés se diversifie en 2005 : elle n'est due directement au SIDA que dans un tiers des cas environ ; dans les autres cas, il s'agit le plus souvent de cancers, d'atteintes cardiovasculaires, de suicides ou d'hépatites virales associées. En ce

sens, une plus grande attention doit être portée aux co-infections car 11 p. 100 des décès des malades infectés par le VIH étaient dus à une hépatite virale chronique en 2005. L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) touche plus d'un quart des personnes infectées par le VIH, mais à peine plus de la moitié d'entre eux ont eu une évaluation satisfaisante de leur infection par le VHC en 2004. Il est donc nécessaire de renforcer les messages de dépistage du VHC et de décider d'un traitement de l'hépatite, toujours complexe, dans le cadre d'une concertation avec les hépatologues. Il est probable que la validation des tests d'évaluation non invasifs de l'atteinte hépatique chez les sujets co-infectés améliorera la prise en charge des patients en diminuant les recours à la biopsie hépatique.

Dans le domaine des infections et des tumeurs directement ou non liées au SIDA, et responsables de morbidité et mortalité, l'accent est mis aujourd'hui sur la prévention (un tiers des patients ayant un taux de CD4 inférieur à 200/mm³ ne reçoivent toujours pas de prophylaxie de la pneumocystose), le dépistage (par exemple, des troubles cognitifs mineurs liés au VIH, des dysplasies du col utérin et du canal anal) et la prise en charge spécialisée des lymphomes et des cancers dont l'incidence, nettement plus élevée que dans la population générale, ne diminue pas.

Le taux de transmission du virus de la mère à l'enfant reste très bas et la prise en charge des femmes enceintes et des enfants bénéficie des nouveaux traitements, mais leurs formes galéniques sont malheureusement souvent inadaptées à l'enfant. L'assistance médicale à la procréation reste un parcours contraignant pour les couples, mais les conditions d'accès et les modalités s'affinent ; 200 enfants sont nés depuis les premières études et onze centres d'AMP prennent en charge ces couples. On estimait à 1 500 le nombre d'enfants infectés par le VIH en France en 2005 et 10 à 20 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année. L'efficacité des traitements augmentant, la mortalité des enfants est devenue quasi nulle depuis 2 à 3 ans. Mais, en grandissant, ces enfants ont souvent conscience d'une stigmatisation sociale et sont confrontés à des difficultés à l'adolescence, pouvant justifier une aide spécifique afin, par exemple, d'améliorer leur adhésion thérapeutique et d'aborder avec eux les questions de sexualité et de prévention.

Les infections dues à un VIH-1 du groupe M autre le VIH-1 B, majoritaire en Occident, représentent actuellement 40 p. 100 des nouveaux cas diagnostiqués en France et sont particulièrement observées chez les personnes de nationalité d'Afrique subsaharienne. Le VIH-2 et les autres groupes de VIH-1 sont rares en France. Les connaissances sur l'histoire naturelle de ces infections, sur l'activité des antirétroviraux et sur l'évolution sous traitement restent très incomplètes.

Pour de nombreuses raisons, dont certaines ont été évoquées plus haut, la prise en charge des personnes infectées par le VIH évolue. Elle se globalise, associant dorénavant les aspects thérapeutiques et les approches psychologiques, préventives et sociales. Pour cette raison, de nombreuses catégories professionnelles interviennent à côté du spécialiste VIH, pour contribuer au suivi des patients infectés. À côté de médecins de disciplines diverses, les psychologues, assistantes sociales et associations de patients jouent un rôle important. L'adhésion au traitement, condition nécessaire au succès thérapeutique mais rendue difficile pour le patient du fait des contraintes liées aux médicaments et éventuellement au contexte psychologique et social, est un bon exemple de l'importance d'une prise en charge pluridisciplinaire. Pour faire face à cette complexification croissante du suivi, l'idée d'un bilan annuel multidisciplinaire a été avancée, qui serait réalisé au mieux en hôpital de jour ; mais sa valorisation reste à préciser.

Un chapitre sur l'organisation des soins clôt ce rapport. Le rapport publié en 2002 avait contribué à initier la réflexion qui vient d'aboutir à la constitution des COREVIH. En effet, les CISIH n'étaient plus parfaitement adaptés à l'évolution des caractéristiques de la maladie. Les COREVIH permettront, à l'échelon local, d'améliorer le lien entre la prévention, le dépistage et le soin, entre les prises en charge hospitalière et extrahospitalière et faciliteront l'approche globale, multidisciplinaire et interprofessionnelle, dont la nécessité est si souvent mise en exergue dans ce rapport. La participation des associations de patients y contribuera sans doute à l'efficacité de ces structures.

buera. Reste à savoir si le financement des COREVIH sera à la hauteur des missions qui leur sont confiées. C'est dans l'optique de l'organisation des soins que le dépistage du VIH et la prévention, dont l'extrême importance a été soulignée plus haut, ont été abordés dans ce rapport, ainsi que les aspects socio-juridiques de la prise en charge des migrants et des détenus infectés par le VIH.

L'évolution de la prise en charge de l'infection par le VIH, marquée par les progrès thérapeutiques et une approche globalisée, devrait se poursuivre dans ces directions. Indissociable de la prise en charge des patients, la recherche clinique, qui n'a pas été abordée dans ce rapport, continuera d'accompagner cette évolution avec le dynamisme qu'on lui connaît en France. À l'échelon hospitalier, sa valorisation mérite d'être assurée.

Formulées à la demande du ministère de la Santé, les premières recommandations sur la prise en charge des personnes infectées par le VIH datent de 1990. Les actualisations successives, réalisées par des groupes d'experts sous la direction de Jean Dormont puis de Jean-François Delfraissy, ont exercé une influence déterminante sur les acteurs de santé en les aidant à faire évoluer, dans leur pratique quotidienne, les stratégies de traitement et de prise en charge des patients. Cette fois encore, de nombreux experts ont contribué à l'élaboration de ce rapport. Qu'ils soient ici remerciés d'avoir montré tant d'enthousiasme dans cette activité qui est venue s'ajouter à leurs nombreuses responsabilités.

Patrick YENI

2

Gradation des recommandations et niveaux de preuve

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

Gradation des recommandations

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

Niveaux de preuve : type de données utilisées dans les recommandations

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

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

3

Épidémiologie de l'infection par le VIH

L'épidémiologie de l'infection par le VIH repose en France sur plusieurs sources de données. Au-delà des données de prévalence, d'incidence et de surveillance, l'accent est mis dans ce chapitre sur les indicateurs prenant en compte les modalités de prise en charge et la réponse thérapeutique, la diversité de la morbidité et de la mortalité, ainsi que l'étude de l'impact d'une prise en charge tardive. Les données présentées sont celles de 2004, sauf pour les modalités de traitement et les causes de mortalité où les données du premier semestre 2005 ont été prises en compte. La France est le seul pays au monde à avoir mis en place un dispositif décrivant les caractéristiques des personnes atteintes et leur pronostic. Des données spécifiques complémentaires (co-infections virales, résistance, VIH-2...) sont également présentées dans certains chapitres du rapport.

SOURCES DE DONNÉES

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

- les travaux menés au sein de l'Action coordonnée 23 « Dynamique de l'épidémie VIH/SIDA » initiée conjointement par l'ANRS et l'InVS (source AC23) ;
- la notification obligatoire des nouveaux diagnostics d'infection par le VIH (en place depuis mars 2003) et la notification obligatoire du Sida, données au 30 juin 2005 (source InVS) ;
- le Centre national de référence du VIH (source CNR VIH). Le CNR VIH (laboratoire de Virologie, CHU de Tours) est en charge de la surveillance virologique mise en place parallèlement au système de notification obligatoire du VIH/Sida. Cette surveillance permet d'évaluer, parmi les nouveaux diagnostics d'infection par le VIH, d'une part, le caractère récent (moins de 6 mois) ou non de la contamination à l'aide d'un test d'infection récente développé dans le cadre de l'ANRS AC23 et, d'autre part, de déterminer le type de VIH (VIH-1 ou VIH-2) ainsi que son sous-type (VIH-1) ;
- la base de données hospitalières française sur l'infection par le VIH, données au 30 juin 2004 (source ANRS CO4 FHDH). Ce projet conduit conjointement par la Direction des hôpitaux et de l'organisation des soins et l'Inserm U720 a pour but de recueillir les informations cliniques longitudinales des patients suivis dans des centres d'informations et de soins sur l'immunodéficience humaine (CISIH) ;
- la cohorte Aquitaine, données au 31 décembre 2004 (source ANRS CO3 Aquitaine). Cette cohorte est pilotée conjointement par l'Inserm U593 et le CISIH de Bordeaux dans le cadre du groupe d'épidémiologie clinique du Sida en Aquitaine (GECSA). La cohorte Aquitaine a pour but de recueillir des informations épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques longitudinales et standardisées sur les patients adultes suivis au CHU de

Bordeaux et dans certains des centres hospitaliers généraux du Sud-Ouest depuis 1987, afin de constituer une cohorte prospective de sujets des deux sexes, incluant tous les groupes de transmission ;

– la cohorte Aproco/Copilote (source ANRS CO8 Aproco/Copilote). La cohorte ANRS CO8 Aproco/Copilote a inclus 1 281 patients dans 47 centres cliniques français en 1997-1998 lors de leur première prescription d'inhibiteur de protéase. Les visites se déroulent tous les quatre mois et permettent d'étudier les déterminants, liés notamment à l'observation et à la tolérance, des effets à long terme des antirétroviraux puissants dans le contexte de la prise en charge courante des patients ;

– l'enquête Mortalité 2005, données de mortalité en 2005 (source Mortalité 2005). L'enquête Mortalité 2005 (ANRS EN19) a pour objectif de décrire la répartition des causes des décès survenus en 2005 en France chez les adultes infectés par le VIH et les caractéristiques des personnes décédées. Elle est financée par l'ANRS dans le cadre d'une collaboration entre l'Inserm U593, le CMIT, la SNFMI, l'Inserm U720, le groupe Mortavic et l'Inserm CepiDc.

ESTIMATION DE LA PRÉVALENCE DE L'INFECTION PAR LE VIH (SOURCE ANRS AC23)

Méthode directe

La méthode directe consiste à analyser conjointement les résultats d'enquêtes non représentatives dans des groupes spécifiques, avec des estimations de la taille de ces groupes. Cette approche peut toutefois conduire à des résultats biaisés du fait d'une sélection dans les études non représentatives qui estiment la fréquence de l'infection. La dernière estimation disponible, par cette méthode, de la taille de la population infectée par le VIH en France était, en 1997, de 106 000 personnes avec un intervalle plausible de 89 000 à 122 000 [1].

Rétrocalcul

Le recours à la modélisation est une alternative pour apporter des données épidémiologiques sur l'infection par le VIH. La méthode la plus utilisée dans ce contexte est la méthode de rétrocalcul. Cette méthode est fondée sur le principe selon lequel l'incidence des cas de SIDA est la conséquence des nombres de sujets infectés par le VIH après une durée d'incubation donnée. Le modèle utilisé [2] prend en compte l'effet des traitements et l'effet de l'âge sur la durée d'incubation du Sida, l'effet de l'âge sur l'évolution de l'infection, ainsi que l'effet de la mortalité pré-Sida [2]. Les résultats dépendent de la validité des hypothèses prises en compte. La prévalence de l'infection par le VIH était estimée fin 2000 à 88 300 (intervalle plausible : 52 300-168 000) [3]. Cette estimation par rétrocalcul donne des chiffres se situant dans la partie basse de l'estimation par la méthode directe

Une prévalence de l'infection par le VIH en augmentation de 3 500 personnes par an

D'après l'hypothèse forte d'une incidence constante entre 1998 et 2005 (5 200 nouvelles contaminations par an, source AC23) et d'un nombre de décès constant (1 700 décès par an), la prévalence augmente d'environ 3 500 cas par an [4]. Ainsi la prévalence fin 2005 était-elle estimée à environ 134 000 selon la méthode directe et à 106 000 par le rétrocalcul, avec un intervalle plausible de 88 000 à 185 000 infections par le VIH en France.

LA SURVEILLANCE DE L'INFECTION PAR LE VIH AU 30 JUIN 2005 (SOURCE InVS ET CNR VIH)

Environ 7 000 nouveaux diagnostics en 2004

Depuis la mise en place de la notification obligatoire du VIH en 2003 et jusqu'au 30 juin 2005, 12 655 diagnostics d'infection par le VIH ont été notifiés, dont 9 058 notifications correspondent à des découvertes de séropositivité (9 000 adultes et 58 enfants de moins de 13 ans). Les 3 597 autres cas correspondent soit à des cas déjà diagnostiqués, soit à des doublons. Parmi ces 9 058 nouveaux cas, 3 831 ont été diagnostiqués en 2003, 4 033 en 2004 et 1 194 au 1^{er} semestre de 2005.

Pour estimer l'exhaustivité de la déclaration du VIH, le nombre de sérologies positives confirmées en 2004, d'après l'enquête LaboVIH/InVS (soit 10 300 en 2004, hors CDAG) a été comparé au nombre de notifications de cas diagnostiqués en 2004 à l'InVS, corrigé des délais de déclaration et intégrant les doublons (soit 6 500 en 2004). Cette comparaison permet d'estimer à 63 p. 100 seulement l'exhaustivité de la déclaration du VIH en 2004 (6 500 pour 10 300).

En appliquant l'estimation du taux d'exhaustivité (63 p. 100) au nombre de découvertes de séropositivité déclaré à l'InVS en 2004 corrigé pour les délais de déclaration, on estime à environ 7 000 le nombre de découvertes de séropositivité en 2004. Ce calcul repose sur l'hypothèse que l'exhaustivité de la notification obligatoire est la même pour tout diagnostic d'infection par le VIH, qu'il s'agisse ou non d'une découverte de séropositivité, hypothèse qui n'est pas vérifiable. On peut néanmoins établir que le nombre de découvertes de séropositivité en 2004 est nécessairement compris entre 4 600 (nombre de découvertes en 2004 qui ont fait l'objet d'une notification, corrigé pour les délais de déclaration) et 11 700 (nombre total de sérologies positives en 2004, qui inclut les sérologies multiples, enquête LaboVIH).

Il faut souligner que ces estimations ne peuvent être réalisées pour les nouvelles infections, puisqu'une proportion importante de personnes ayant découvert leur séropositivité en 2004 ont été contaminées plusieurs années auparavant. Enfin, bien que de nombreux praticiens, y compris des praticiens de ville, se soient impliqués dans la surveillance, le taux d'exhaustivité de la notification du VIH reste encore insuffisant (63 p. 100 en 2004), avec d'importantes disparités régionales.

Tendances

Parmi les personnes découvrant leur séropositivité en 2004, les rapports sexuels représentent le mode principal de contamination : 55 p. 100 par rapports hétérosexuels et 24 p. 100 par rapports homosexuels. Les usagers de drogues représentent depuis 2003 une proportion très faible des nouveaux diagnostics d'infection par le VIH (2 p. 100). La proportion d'hommes infectés a augmenté de 58 à 62 p. 100 entre 2003 et 2005. Cet accroissement est principalement lié à l'augmentation de la proportion d'homosexuels contaminés qui est passée de 36 à 41 p. 100 dans la même période. La région Île-de-France cumulait près de la moitié des découvertes de séropositivité en 2004, avec une proportion stable entre 2003 et 2005.

Les rapports hétérosexuels représentaient le principal mode de contamination des personnes qui ont découvert leur séropositivité en 2004 (55 p. 100, ou 67 p. 100 si l'on exclut les cas pour lesquels le mode de contamination n'est pas renseigné). Les personnes de nationalité d'un pays d'Afrique subsaharienne représentaient en 2004 la moitié des découvertes de séropositivité chez les personnes contaminées par des rapports hétérosexuels. Parmi les personnes d'Afrique subsaharienne, les femmes sont majoritaires. Deux facteurs peuvent expliquer ce phénomène : d'une part, elles sont plus touchées par le VIH

et, d'autre part, elles sont dépistées plus tôt que les hommes, notamment du fait des grossesses, comme le montre la proportion plus élevée d'hommes découvrant leur séropositivité à un stade avancé de l'infection. Parmi les découvertes de séropositivité, la proportion de personnes de nationalité d'Afrique subsaharienne avait tendance à diminuer entre 2003 et le 1^{er} semestre 2005. Les personnes de nationalité française représentaient en 2004 un tiers des découvertes de séropositivité chez les hétérosexuels (31 p. 100), pourcentage qui a tendance à augmenter au cours du temps, à la fois chez les hommes et chez les femmes. Chez les hétérosexuels de nationalité française, un quart ont déclaré que leur contamination avait eu lieu dans le cadre d'une relation avec un partenaire stable séropositif, au sein d'un couple sérodifférent, mais la moitié des hommes n'ont pas répondu, limitant l'interprétation de ce résultat.

Les contaminations par des rapports homosexuels restent préoccupantes ; elles représentaient une part importante des découvertes de séropositivité en 2004 (24 p. 100, ou 29 p. 100 si l'on exclut les cas pour lesquels le mode de contamination n'est pas renseigné) et ont augmenté entre 2003 et le 1^{er} semestre 2005. La proportion d'infections datant de moins de 6 mois était plus élevée dans ce groupe (43 p. 100), ce qui reflète, d'une part, un relâchement des comportements de prévention observé depuis quelques années dans cette population et, d'autre part, un recours au dépistage du VIH plus fréquent que dans les autres groupes exposés (leur probabilité d'être dépistés peu de temps après leur contamination est donc plus élevée). La proportion assez importante d'homosexuels qui découvrent leur séropositivité au moment d'une primo-infection renforce cette interprétation.

La très faible proportion d'usagers de drogues parmi les découvertes de séropositivité (2 p. 100) confirme la réduction de la transmission du VIH dans cette population.

Surveillance virologique

La surveillance virologique consiste à déterminer le type de virus VIH-1 ou VIH-2, le groupe, le sous-type de VIH-1 et à évaluer le nombre d'infections récentes par le VIH-1 (≤ 6 mois). Le test d'infection récente est fondé sur la cinétique d'apparition des différents anticorps après l'infection par le VIH. Sa spécificité élevée (98 p. 100) et sa bonne sensibilité (88 p. 100) permettent l'évaluation des tendances épidémiologiques, bien que le résultat du test ne puisse être utilisé à titre individuel. Ces examens sont effectués par le CNR VIH.

La proportion de personnes ayant refusé la surveillance virologique était très faible et stable entre 2003 et 2005 (environ 4 p. 100). Cependant, dans 22 p. 100 des cas, les prélèvements sur buvard n'ont pas été adressés au CNR VIH par les biologistes. Les résultats du test d'infection récente n'ont été disponibles que pour 74 p. 100 des découvertes de séropositivité (soit 6 644 cas) de 2003 à juin 2005. La proportion d'infections récentes parmi les nouveaux cas dépistés en 2004 était de 23 p. 100 (IC 95 p. 100 : 21-24), en diminution par rapport à 2003 (27 p. 100) mais comparable au 1^{er} semestre 2005 (24 p. 100). Cette proportion diffère significativement selon le sexe, le mode de contamination et la nationalité (Tableau 3-I). Elle était beaucoup plus élevée chez les homosexuels. Elle était moins élevée chez les personnes de nationalité d'Afrique subsaharienne que chez les personnes de nationalité française. Cette différence s'observait également parmi les personnes contaminées par des rapports hétérosexuels (8 p. 100 chez les personnes de nationalité d'Afrique subsaharienne versus 27 p. 100 chez les personnes de nationalité française).

Ces résultats doivent être interprétés avec précaution car ils ne reflètent pas seulement la dynamique de l'épidémie, mais aussi les pratiques de dépistage au sein des différents groupes de transmission : la probabilité d'être dépisté rapidement après la contamination pour un groupe donné augmente si le nombre de tests de dépistage est élevé et cette pratique précoce dans ce groupe.

Le type de virus (VIH-1 ou VIH-2) a pu être déterminé par le CNR VIH et/ou par le biologiste pour 8 946 personnes diagnostiquées de 2003 à juin 2005, soient 99 p. 100 des

Tableau 3-I Proportion d'infections récentes (datant de moins de 6 mois) parmi les découvertes de séropositivité VIH. Cas adultes diagnostiqués en 2004 (source InVS, France, données au 30 juin 2005)

	Infections récentes			$p^{(1)}$
	N	p. 100	(IC 95 p. 100)	
Sexe				$p < 10^{-4}$
Hommes	498	26,1	(24,2-28,1)	
Femmes	187	15,5	(13,4-17,5)	
Groupe d'âges				NS
< 30 ans	185	23,3	(20,3-26,2)	
30-39 ans	274	24,5	(21,9-27,0)	
40-49 ans	147	21,8	(18,7-24,9)	
≥ 50 ans	79	18,6	(14,9-22,3)	
Mode de contamination				$p < 10^{-4}$
Rapports homosexuels	332	42,7	(39,2-46,1)	
Rapports hétérosexuels	262	15,9	(14,2-17,7)	
Injections de drogues	12	18,8	(9,2-28,3)	
Autre/inconnu	79	15,0	(11,9-18,0)	
Nationalité				$p < 10^{-4}$
France	482	34,6	(32,1-37,1)	
Europe (hors France)	18	26,1	(15,7-36,4)	
Afrique subsaharienne	75	7,8	(6,1-9,5)	
Afrique du Nord	14	23,0	(12,4-33,5)	
Autre/inconnue	96	18,3	(14,9-21,6)	

(1) Test du Chi-2. NS : non significatif.

découvertes de séropositivité. Parmi les 4 033 découvertes en 2004, la proportion de VIH-2 était de 1,3 p. 100, dont 1,1 p. 100 d'infection à VIH-2 seule et 0,2 p. 100 de co-infection VIH-1/VIH-2. Il existe trois groupes de VIH-1 : M (majoritaire), O (*outlier*) et N (non-M et non-O). Les virus du groupe M présentent des sous-types dont la répartition diffère dans le monde. Le sous-type B prédomine en Europe et aux États-Unis. En 2004, 0,2 p. 100 des infections étaient dues à un VIH du groupe O. Parmi les virus du groupe M identifiés, 46,2 p. 100 (IC 95 p. 100 : 44,3-48,0) étaient des virus VIH-1 de sous-types non-B. On observait une diminution de cette proportion entre 2003 (50,2 p. 100) et 2004, qui se poursuit au 1^{er} semestre 2005 (40,3 p. 100). En 2004, la proportion d'infections par des virus de sous-types non-B différait significativement selon le sexe, l'âge, le mode de contamination et la nationalité. La proportion de sous-types non-B était plus élevée chez les femmes (63 p. 100) que chez les hommes (34 p. 100), chez les sujets âgés de moins de 40 ans (52 p. 100) que chez les plus de 40 ans (36 p. 100), chez les hétérosexuels (59 p. 100) que chez les homosexuels (12 p. 100). Elle était plus élevée chez les personnes de nationalité d'un pays d'Afrique subsaharienne (79 p. 100) que chez celles de nationalité française (22 p. 100).

Ces données illustrent la circulation de virus VIH-1 de sous-types non-B dans la population française. La proportion non négligeable d'infection par le VIH-2 met en lumière l'importance de bien différencier les infections par le VIH-1 des infections par le VIH-2 lors des nouveaux diagnostics, compte tenu des conséquences importantes pour la prise en charge des patients.

PATIENTS SUIVIS EN 2004 ET PATIENTS NOUVELLEMENT PRIS EN CHARGE EN 2004 (SOURCE FHDH)

Une population qui vieillit

Les femmes représentaient 31 p. 100 des patients, en faible augmentation depuis 1999 (28 p. 100). Parmi les 42 226 patients ayant eu au moins une visite de suivi enregistrée en 2004, un homme sur quatre et une femme sur huit avaient plus de 50 ans, ce qui explique en partie la diversité de la morbidité observée chez les patients. Une femme sur quatre mais seulement un homme sur dix-sept étaient originaire d'Afrique subsaharienne. La séropositivité était connue depuis une durée médiane de 7,5 ans chez les femmes et de 9,7 ans chez les hommes.

Une prescription importante de traitements antirétroviraux

En 2004, 19,5 p. 100 des patients ne recevaient pas de traitement antirétroviral (ARV) (versus 19 p. 100 en 1999 et 24 p. 100 en 2002). Douze pour cent étaient des patients naïfs, et 7,5 p. 100 des patients ayant déjà reçu un traitement mais l'ayant interrompu (versus 10 p. 100 en 2002). Parmi les patients traités, 6 p. 100 recevaient toujours une bithérapie avec deux INTI (versus 15 p. 100 en 1999) et 93 p. 100 recevaient une multithérapie antirétrovirale.

Un état immunovirologique assez satisfaisant, mais des hospitalisations classiques fréquentes

Les distributions de CD4 et de charge virale étaient similaires chez les hommes et chez les femmes, avec une médiane de CD4 de 430/mm³ (étendue interquartile [EIQ] : 285-610) et une charge virale inférieure à 500 copies/ml chez 65 p. 100 des patients. Un homme sur quatre et une femme sur cinq étaient au stade Sida. Au cours de l'année 2004, 10 p. 100 des patients suivis avaient été hospitalisés au moins une fois.

Des caractéristiques similaires chez les patients nouvellement pris en charge en 2004 et les patients nouvellement diagnostiqués en 2004

Dans la base de données FHDH, 37 p. 100 des nouveaux patients pris en charge étaient des femmes versus 41 p. 100 des patients nouvellement diagnostiqués et déclarés à l'InVS ; l'âge médian des patients était de 37 ans dans les deux sources. Les rapports hétérosexuels étaient le mode de contamination déclaré pour 81 (FHDH) et 79 p. 100 (InVS) des femmes et 34 (FHDH) et 38 p. 100 (InVS) des hommes. Les rapports homosexuels représentaient le mode de contamination chez 45 (FHDH) et 40 p. 100 (InVS) des hommes. Treize pour cent des patients pris en charge récemment étaient au stade Sida, versus 16 p. 100 des patients récemment dépistés.

Le délai médian de connaissance de la séropositivité était de 6 mois au moment de la prise en charge, mais un patient sur quatre connaissait sa séropositivité depuis plus de

18 mois. Le taux médian de CD4 était de 325/mm³ (EIQ : 164-513) et la charge virale était de 23 000 copies/ml (EIQ : 1 700-115 000).

PATIENTS DÉBUTANT UN PREMIER TRAITEMENT AU COURS DU PREMIER SEMESTRE 2005 (SOURCE ANRS CO4 FHDH)

Les caractéristiques des patients débutant un premier traitement durant le 1^{er} semestre 2005 ont été étudiées, en excluant les femmes pour lesquelles une grossesse était signalée et les patients au stade de primo-infection récente (< 6 mois), dans la mesure où les choix thérapeutiques sont particuliers dans ces deux situations.

En 2005, 51 p. 100 des patients débutant un traitement avaient un taux de CD4 inférieur à 200/mm³ ou un Sida, 37 p. 100 avaient un taux de CD4 entre 200 et 350/mm³ et 12 p. 100 un taux de CD4 supérieur à 350/mm³ (dont 7 p. 100 une charge virale < 100 000 copies/ml). Le traitement était débuté tardivement chez plus de la moitié des patients, conséquence des prises en charge à un stade tardif de l'infection. Il faut souligner qu'environ 32 p. 100 des patients ayant des CD4 inférieurs à 200/mm³ ou présentant une infection indicative de Sida n'avaient pas de prophylaxie contre *Pneumocystis jiroveci* et/ou contre la toxoplasmose dans une période de quatre mois avant ou après la prescription d'antirétroviraux : ces données ne se sont pas améliorées depuis le précédent rapport en 2004.

La multithérapie prescrite comportait deux INTI et un IP chez 62 p. 100 des patients, deux INTI et un INNTI chez 26 p. 100 et trois INTI chez 8 p. 100. Parmi les dix associations d'antirétroviraux les plus prescrites (59 p. 100 des associations prescrites au total), neuf faisaient partie des « options à préférer » dans les recommandations 2004 et une seule faisait partie des « autres choix » (en particulier l'association zidovudine + lamivudine + abacavir représentant 5 p. 100 des initiations). Il faut noter que 7 p. 100 des patients recevaient une association comprenant l'atazanavir/r, qui n'a pas l'AMM dans cette indication puisque les essais évaluant ce produit chez les patients naïfs sont encore en cours en 2006.

COMPARAISONS RÉGIONALES DE L'ÉTAT BIOLOGIQUE DES PATIENTS TRAITÉS EN 2005 (SOURCE ANRS CO4 FHDH)

Pour évaluer s'il existe d'importantes disparités géographiques dans la prise en charge des patients, deux indicateurs ont été retenus parmi les patients traités par antirétroviraux depuis au moins 6 mois :

- le pourcentage de patients en succès immunovirologique (CV < 500 copies/ml et CD4 ≥ 200/mm³) ;
- le pourcentage de patients en échec majeur (CV ≥ 30 000 copies/ml et CD4 < 200/mm³).

La figure 3-1 présente les résultats des patients suivis en 2005 dans la base de données FHDH, en Île-de-France, dans le reste de la métropole et dans les départements d'outre-mer. Il n'y avait pas de disparité importante entre la France métropolitaine et la Réunion, avec des taux de succès compris entre 60 et 75 p. 100 selon les régions (moyenne de 66 p. 100) et des taux d'échecs entre 2 et 6 p. 100 (moyenne de 4 p. 100).

En revanche, la situation observée dans les départements français d'Amérique (DFA), Guadeloupe, Guyane et Martinique, était moins bonne avec des taux de succès respectifs de 51, 53 et 58 p. 100 en 2004 versus 43, 42 et 50 p. 100 en 2002. Le taux d'échec était passé de 12 p. 100 en 2002 à 8 p. 100 en 2004. Même si les taux de succès observés dans

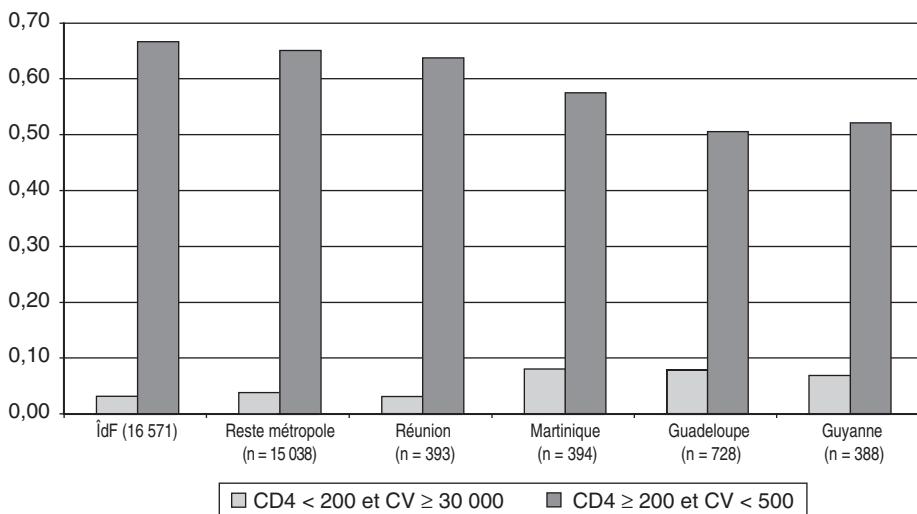


Figure 3-1 Poucentage d'échec et de succès biologique chez les patients vus en 2004 et traités depuis au moins 6 mois (source ANRS CO4 FHDH).

les DFA restaient inférieurs à ceux du reste du territoire, on observe une amélioration sensible de 2002 à 2004.

MORBIDITÉ ENTRE 2000 ET 2004 (SOURCE ANRS CO3 AQUITAINE, SOURCE InVS)

Situation du Sida en 2005 (source InVS)

Au 30 juin 2005, le nombre total de cas de Sida notifiés en France depuis le début de l'épidémie était de 60 212, dont 26 239 personnes vivantes après le diagnostic, ou 28 500 si l'on tient compte de la sous-déclaration des cas et des décès.

Après avoir atteint un pic en 1994 avec près de 5 800 nouveaux diagnostics de Sida, le nombre de nouveaux cas a diminué en 1996-1997 (environ 2 300 en 1997), lors de l'introduction des associations d'antirétroviraux. Le nombre annuel de nouveaux cas de Sida a ensuite diminué de façon plus faible entre 1998 et 2002 (-4 p. 100 par an entre 2000 et 2002). Cette diminution était plus marquée en 2003 (-11 p. 100 entre 2002 et 2003) et 2004 (-7 p. 100 entre 2003 et 2004), avec environ 1 350 cas de Sida diagnostiqués en 2004.

Les personnes contaminées par des rapports hétérosexuels représentaient plus de la moitié des nouveaux cas de Sida en 2004 (54 p. 100), les hommes contaminés par des rapports homosexuels 22 p. 100 et les personnes contaminées par l'usage de drogues injectables 11 p. 100. Pour 11 p. 100 des cas, le mode de contamination n'était pas connu.

Le nombre annuel de cas de Sida chez les usagers de drogues injectables a diminué régulièrement jusqu'en 2004. Le nombre de cas chez les homosexuels continuait à diminuer en 2004 (-23 p. 100 par rapport à 2003). Le nombre de cas se stabilise depuis 1997 entre 700 et 800 cas par an chez les personnes contaminées par des rapports hétérosexuels.

L'analyse régionale des taux de cas de Sida par million d'habitants montre l'existence d'une disparité très forte entre les régions, allant de 3 à plus de plus de 50 cas par million d'habitants pour les cas diagnostiqués en 2004. La Guyane se situe parmi les régions ayant les taux les plus élevés (490 par million d'habitants), un taux environ neuf fois supérieur à celui de l'Île-de-France (53 par million d'habitants).

Près de la moitié des personnes (45 p. 100) ignoraient leur séropositivité au moment du diagnostic de Sida en 2004, ce qui excluait toute possibilité de prise en charge précoce de leur infection par le VIH, et 30 p. 100 la connaissaient mais n'avaient pas bénéficié d'un traitement antirétroviral avant le diagnostic de Sida. La méconnaissance de la séropositivité VIH au moment du diagnostic de Sida était plus fréquente chez les personnes contaminées par des rapports hétérosexuels (52 p. 100 en 2004) que par des rapports homosexuels (36 p. 100) et surtout que par injection de drogues (17 p. 100). Cependant, depuis 2002, cette proportion a diminué chez les hétérosexuels, passant de 60 p. 100 en 2002 à 52 p. 100 en 2004, et notamment chez ceux de nationalité d'un pays d'Afrique subsaharienne (passant de 66 à 59 p. 100).

Une morbidité qui se diversifie (source ANRS CO3 Aquitaine)

La morbidité générale des sujets infectés par le VIH est peu décrite dans la mesure où la plupart des cohortes et des études cliniques ne recensent que les événements classant Sida et certains événements spécifiques comme les effets indésirables des traitements antirétroviraux, les événements cardiovasculaires et les cancers. La cohorte ANRS CO3 Aquitaine enregistre systématiquement et de façon prospective tous les événements surveillés dans le suivi des patients inclus dans la cohorte, événements codés selon la Classification internationale des maladies (10^e révision, CIM-10). À travers cette cohorte, la répartition des événements morbides sévères, définis par des événements cliniques ayant conduit à une hospitalisation ou au décès, et leur évolution ont pu être décrites entre 2000 et 2004.

Ainsi, 1 186 des 3 863 patients suivis entre 2000 et 2004 ont été hospitalisés pour un motif médical au moins une fois, résultant en 1 854 hospitalisations. Le taux d'hospitalisation a diminué de 173 à 91 pour 1 000 patients entre 2000 et 2004. La première cause de morbidité sévère était représentée par les infections bactériennes (essentiellement pulmonaires et cutanées), suivies des affections classant Sida (pneumopathies à *Pneumocystis jiroveci*, affections du système nerveux central, maladie de Kaposi, lymphomes malins non hodgkiens, tuberculose...), des affections psychiatriques, vasculaires (cardiopathies ischémiques, accidents vasculaires cérébraux, pathologie thrombo-embolique, soit 9 p. 100 des événements), digestives (cirrhose dans plus de 60 p. 100 des cas), des infections virales et des cancers non classant Sida (cancers pulmonaires, maladie de Hodgkin, cancers anaux...) (Figure 3-2). Dans la période d'observation, l'incidence des hospitalisations dues à des événements classant Sida diminuait au cours du temps (de 60 à 20 p. 1 000 patient-années entre 2000 et 2004 ; p < 0,001), tout comme celui des hospitalisations dues à des infections bactériennes (de 45 à 24 p. 1 000 patient-années ; p < 0,001) et des événements psychiatriques (de 26 à 14 p. 1 000 patient-années ; p < 0,001). En revanche, l'incidence des hospitalisations dues à des événements cardiovasculaires et des cancers non classant Sida restait stable au cours du temps (respectivement, 14 et 10 p. 1 000 patient-années) (Figure 3-3).

La médiane des CD4 au moment de l'événement était de 57/mm³ pour les événements Sida et supérieure à 200/mm³ pour tous les autres événements. Quarante et un pour cent des événements survenaient chez des patients ayant des CD4 inférieurs à 200/mm³, 38 p. 100 pour des CD4 entre 200 et 500 CD4/mm³ et 21 p. 100 pour des CD4 au-dessus de 500 CD4/mm³.

Les causes de morbidité vasculaire, soit 159 événements, comprenaient des myocardiopathies ischémiques (32 p. 100), des thromboses veineuses, des embolies pulmonaires

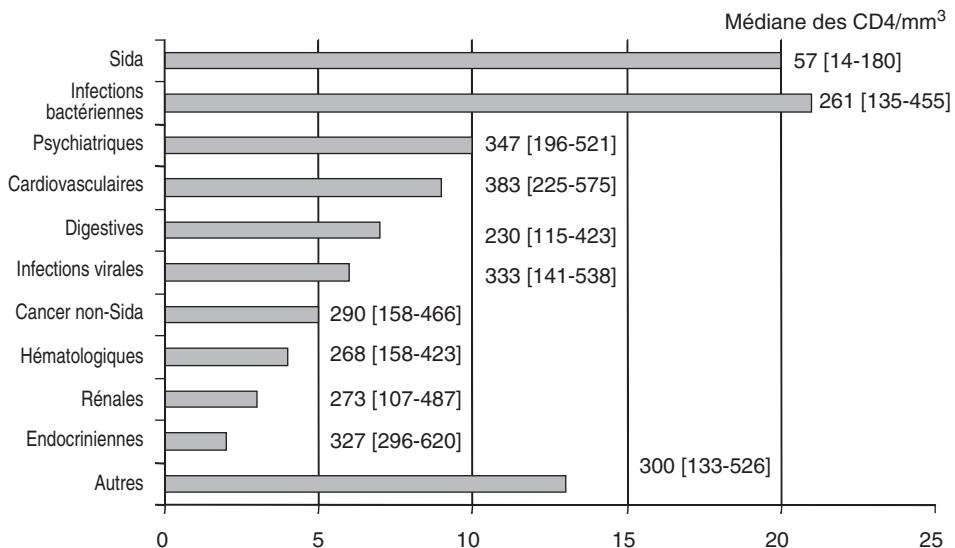


Figure 3-2 Répartitions des causes de morbidité sévère (N = 1 854) (ANRS CO3 Aquitaine 2000-2004).

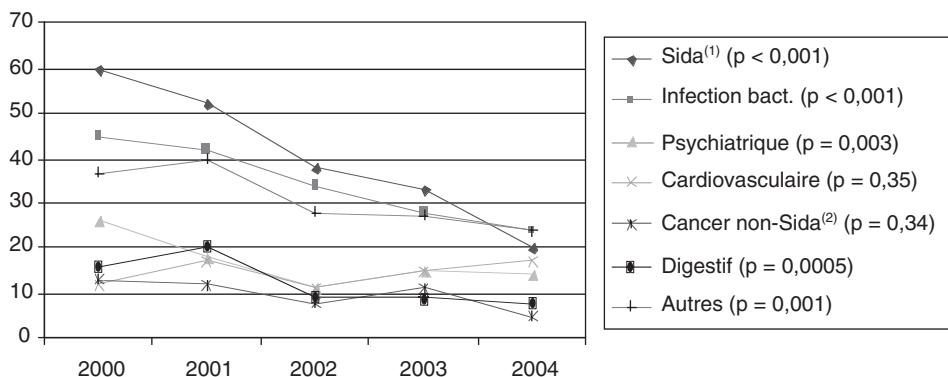


Figure 3-3 Taux d'incidence des événements morbides sévères (ANRS CO3 Aquitaine 2000-2004). (1) Test de tendance excluant 2004. (2) Test de tendance incluant 2004 : p = 1,01.

et une hypertension artérielle pulmonaire (27 p. 100), des accidents ischémiques ou hémorragiques du système nerveux central (21 p. 100) et d'autres causes enfin (insuffisance cardiaque, mort subite, péricardite, myocardite, artériopathie) (20 p. 100). Les événements vasculaires concernaient des hommes dans 78 p. 100 des cas, ayant un âge médian de 46,8 ans (espace interquartile [EIQ] : 40,3-57,0), avec des CD4 médians de 383 /mm³ (EIQ : 225-575). L'origine de la contamination était des rapports homosexuels dans 42 p. 100 des cas, des rapports hétérosexuels dans 29 p. 100, l'usage de drogues dans 13 p. 100, une transfusion dans 2 p. 100 et indéterminée dans 12 p. 100 des cas. Vingt pour cent de ces

patients étaient co-infectés par l'hépatite C et 11 p. 100 n'étaient pas traités au moment de l'événement.

La morbidité des patients est variée ; elle est aujourd'hui essentiellement représentée par des événements non classants, survenant chez des sujets peu ou pas immunodéprimés. Le vieillissement de la population, les pathologies associées (infections par les hépatites virales B et C) et les comportements addictifs peuvent expliquer en partie la répartition de ces morbidités. Néanmoins, une immunodépression, même modérée, pourrait favoriser la survenue d'événements morbides graves non classant Sida, en particulier d'infections bactériennes et virales, de néoplasies, et accélérer la progression vers la cirrhose des hépatites virales B et C et de l'athérosclérose. Enfin, la détection et la prise en charge des affections psychiatriques semblent un élément très important dans la prise en charge au long cours des patients infectés par le VIH.

Cancers non classant Sida

Les études épidémiologiques récentes montrent une incidence de néoplasies non classant Sida deux à trois fois supérieure chez les patients infectés par le VIH que dans la population générale [5-7]. Néanmoins, il existe de grandes disparités selon le type de néoplasie et selon le sexe, puisque deux études ne mettaient pas en évidence un risque plus élevé de néoplasie chez les femmes infectées par le VIH par rapport aux femmes non infectées [5, 8].

Le rôle oncogène des antirétroviraux, évoqué par des travaux *in vitro*, semble écarté par les résultats d'études cliniques qui ne mettent pas en évidence d'augmentation du risque de néoplasie depuis la diffusion des multithérapies, sauf pour la maladie de Hodgkin [5, 6]. À l'inverse, l'amélioration globale du statut immunitaire des patients depuis l'utilisation large des thérapeutiques antirétrovirales ne s'est pas accompagnée d'une diminution de l'incidence des néoplasies non classantes. Ainsi, si l'immunodépression constitue un facteur de risque de néoplasie connu, il semble exister d'autres facteurs augmentant ce risque chez le patient infecté par le VIH. Les co-infections par des virus oncogènes (Epstein-Barr, herpesvirus humain 8, papillomavirus humain, hépatites B et C) et l'exposition accrue des sujets infectés par le VIH à des facteurs de risque classiques de cancérogenèse, tels le tabac, l'alcool, la malnutrition, pourraient jouer un rôle aggravant. Le rôle direct du VIH a été suggéré, en raison de son impact sur l'expression de proto-oncogènes lors de son intégration cellulaire et sur la production de cytokines impliquées dans la croissance tumorale.

Actuellement, les cancers les plus fréquents et/ou les plus graves en termes de mortalité sont la maladie de Hodgkin, les néoplasies des voies respiratoires et, à un moindre degré, le cancer du canal anal et les hépatocarcinomes [9].

Pathologies vasculaires

Les maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires représentent une cause émergente de morbidité et de décès parmi les sujets infectés par le VIH [10-13]. Les études épidémiologiques montrent une fréquence élevée de facteurs de risque cardiovasculaires chez les patients infectés par le VIH, notamment du tabagisme [14-16]. De plus, elles plaignent de façon convaincante en faveur d'une association entre le risque cardio- et cérébro-vasculaire et les complications métaboliques des multithérapies, dont la dyslipidémie, l'insulino-résistance et le diabète de type 2 [12, 17]. L'effet néfaste des multithérapies sur le risque cardiovasculaire est démontré pour les associations incluant des IP, mais n'a pas été mis en évidence pour celles comportant des INNTI [17].

L'hypertension artérielle pulmonaire primitive, quoique rare, a une incidence très augmentée dans la population des patients infectés par le VIH (76 pour 100 000 patient-années) par rapport à celle observée dans la population générale (0,17 pour 100 000 patient-années). Comme dans

la population générale, l'incidence est plus élevée chez les femmes et les usagers de drogues par voie intraveineuse. Le risque d'hypertension artérielle pulmonaire primitive est associé à l'immunodépression, mais il reste très augmenté chez les patients ayant un taux de CD4 supérieur à 350/mm³ (33 pour 100 000 patient-années) par rapport à celle observée dans la population générale [18]. Dans une étude conduite en 2004-2005 dans quinze services français (N = 10 547 patients), sa prévalence a été estimée à 0,21 p. 100 [19].

Les pathologies thrombo-emboliques ont été peu étudiées dans la population des patients infectés par le VIH, mais les données observées dans la cohorte ANRS CO3 Aquitaine justifiaient d'entreprendre des travaux de recherche complémentaires sur ce point.

MORTALITÉ (SOURCES MORTALITÉ 2005, ANRS CO3 AQUITAIN, ANRS CO4 FHDH ET InVS)

Une survie qui s'améliore après le diagnostic de Sida (source InVS et ANRS CO4 FHDH)

L'InVS a étudié la survie de patients ayant un diagnostic de Sida entre 1994 et 2001 [20]. Les probabilités cumulées de survie à 5 ans sont passées de 44 p. 100 (IC 95 p. 100 : 42-46) lorsque le diagnostic a été porté avant 1996 (avant les multithérapies) à 76 p. 100 (IC 95 p. 100 : 73-78) après 1996. Les facteurs de mauvais pronostic depuis 1996 sont : un âge élevé, une contamination par usage de drogues injectables, un nombre bas de lymphocytes T CD4, le fait d'avoir reçu des antirétroviraux avant le Sida et la pathologie inaugurale (LEMP, lymphomes, infection à mycobactéries atypiques). La durée de survie des patients atteints de Sida s'est considérablement allongée depuis l'introduction des multithérapies, et le risque relatif de décès a continué de diminuer au cours des différentes périodes d'utilisation des multithérapies (1997-1999 et 2000-2002).

Un travail de même nature a été réalisé dans la base de données FHDH, portant sur 7 741 cas diagnostiqués entre 1993 et 1995 et 3 331 cas diagnostiqués entre 1998 et 2000 : 47 p. 100 des patients sont décédés, dont 63 p. 100 de pathologies classants Sida. La probabilité de décès lié au Sida à 5 ans est passée de 40 p. 100 (IC 95 p. 100 : 38-41) à 11 p. 100 (IC 95 p. 100 : 10-12) ($p < 0,001$). La probabilité de décès non lié au Sida à 5 ans est passée de 20 p. 100 (IC 95 p. 100 : 19-21) à 12 p. 100 (IC 95 p. 100 : 10-13) ($p < 0,001$). L'impact des multithérapies sur les différentes pathologies indicatives de Sida est présenté dans le tableau 3-II.

Une amélioration du pronostic est observée pour toutes les pathologies, avec une réduction du risque de mortalité de 72 p. 100, mais elle est moins prononcée pour les lymphomes (54 p. 100), la candidose œsophagienne (59 p. 100), les infections bactériennes récurrentes (60 p. 100), la leuco-encéphalite multifocale progressive (61 p. 100) et la tuberculose (63 p. 100). L'allongement de la survie après un diagnostic de Sida entre la période pré-multithérapies et multithérapies est expliqué par un fort effet des traitements antirétroviraux sur la mortalité de causes liées au Sida, mais aussi par un effet significatif sur la mortalité due à d'autres causes.

Une mortalité qui se diversifie également (source Mortalité 2005)

L'enquête Mortalité 2005 (ANRS EN19) avait pour objectif de décrire et de documenter les causes de décès des adultes infectés par le VIH en France en 2005 (298 services participants). Pour les 218 premiers décès déclarés pendant le 1^{er} semestre 2005 (âge médian de 46 ans, 82 p. 100 d'hommes), les principales causes étaient une pathologie indicative de Sida (37 p. 100), un cancer non classant et non lié à une hépatopathie (16 p. 100), une

Tableau 3-II Survie à 3 ans et risque de décès et selon le diagnostic au moment du Sida⁽¹⁾

Première pathologie classante	Sida en 1993-1995 (n = 7 741 patients)		Sida en 1998-2000 (n = 3 331 patients)		Risque de décès	
	N	Survie à 3 ans (IC 95 p. 100)	N	Survie à 3 ans (IC 95 p. 100)	HR ajusté (IC 95 p. 100)	p
<i>P. jiroveci</i>	1 332	50,1 (47,3-52,9)	679	87,4 (84,8-90,0)	0,16 (0,12-0,22)	< 0,0001
Tuberculose pulmonaire ou extrapulmonaire	790	66,1 (62,6-69,5)	575	89,7 (87,1-92,3)	0,37 (0,26-0,54)	< 0,0001
Candidose œsophagienne	1 199	44,3 (41,4-47,2)	489	81,3 (77,6-84,9)	0,41 (0,30-0,55)	< 0,0001
Toxoplasmose cérébrale	751	36,7 (33,1-40,3)	365	82,9 (78,8-86,9)	0,21 (0,15-0,30)	< 0,0001
Sarcome de Kaposi	1 149	41,9 (39,0-44,9)	353	89,0 (85,6-92,3)	0,15 (0,10-0,22)	< 0,0001
Lymphome non hodgkinien	327	33,9 (28,6-39,2)	232	63,2 (56,8-69,6)	0,46 (0,33-0,63)	< 0,0001
Infection à CMV	778	29,5 (26,1-32,9)	164	77,3 (70,6-83,9)	0,24 (0,16-0,35)	< 0,0001
Infection à virus herpessimplex	184	61,9 (54,7-69,2)	168	88,8 (83,7-93,8)	0,22 (0,10-0,48)	0,0002
Encéphalopathie liée au VIH	295	42,1 (36,3-48,0)	136	73,4 (65,6-81,1)	0,30 (0,18-0,48)	< 0,0001
Mycobactéries atypique	465	30,4 (26,0-34,8)	103	72,1 (62,8-81,3)	0,22 (0,13-0,37)	< 0,0001
Cryptococcose	185	42,5 (35,1-49,9)	92	78,4 (69,8-87,1)	0,35 (0,18-0,67)	0,0018
Cryptosporidiose	347	38,1 (32,8-43,4)	88	83,0 (74,8-91,2)	0,13 (0,07-0,26)	< 0,0001
Pneumonie bactérienne récurrente	257	70,1 (64,6-75,6)	73	90,9 (84,8-96,9)	0,40 (0,19-0,84)	< 0,0001
Leuco-encéphalite multifocale progressive	133	26,2 (18,3-34,0)	66	63,4 (51,3-75,5)	0,39 (0,21-0,73)	0,003
Syndrome cachectique	381	41,8 (36,6-47,0)	65	73,0 (61,9-84,0)	0,30 (0,17-0,53)	< 0,0001
Total	4 619	45,4 (44,2-46,5)	629	82,8 (81,4-84,1)	0,28 (0,25-0,31)	< 0,0001

(1) Ajustement sur le sexe, l'âge au moment du Sida, la région de suivi, le groupe de transmission et l'initiation d'un traitement antirétroviral (monothérapie, bithérapie ou HAART) et la propylaxie.

hépatite virale B ou C (11 p. 100), une atteinte cardiovasculaire (9 p. 100) et un suicide (7 p. 100).

La diversité des causes de décès déjà mise en évidence par l'enquête Mortalité 2000 qui avait porté sur 964 décès [12] semble ainsi s'accentuer en 2005. La part du Sida semble moindre (47 p. 100 en 2000), celle des cancers, des hépatites virales B et C et des atteintes cardiovasculaires reste importante (en 2000, 11 p. 100 pour les cancers non classant Sida et non liés aux hépatites, 11 p. 100 pour les hépatites virales B et C et 7 p. 100 pour les atteintes cardiovasculaires), et celle des suicides (4 p. 100 en 2000) semble progresser.

Une survie chez les patients en succès thérapeutique similaire à celle de la population générale (source ANRS CO3 Aquitaine et ANRS CO8 Aproco/Copilote)

Malgré la forte baisse de la mortalité des personnes infectées par le VIH depuis les multithérapies, celle-ci reste globalement plus élevée parmi les personnes infectées par le VIH que parmi la population générale. Toutefois, les patients qui ont des lymphocytes CD4 supérieurs ou égaux à 500/mm³ sous traitement antirétroviral ont une mortalité comparable à celle de la population générale, comme l'a montré un travail conjoint des cohortes ANRS CO8 Aproco et ANRS CO3 Aquitaine incluant 2 279 adultes qui ont débuté une multithérapie comprenant un IP entre 1997 et 1999 et suivis jusqu'au 30 juin 2003 [21]. Les indices comparés de mortalité (ICM) ont été estimés en référence au taux de mortalité de la population générale française de 1999. Pour cet indice, une valeur de 1 s'interprète comme une mortalité similaire à celle du groupe de référence, une valeur supérieure à 1 comme une mortalité supérieure et une valeur inférieure à 1 comme une mortalité inférieure. Le nombre médian de lymphocytes CD4 à la mise sous multithérapie était de 270/mm³. Après une durée médiane de suivi de 4,7 ans (étendue interquartile : 3,4-5,3), l'ICM était de 7,8 pour l'ensemble des patients (IC 95 p. 100 : 6,7-8,9), soit 5,4 pour les hommes et 14,1 pour les femmes. Pour les patients ayant au cours de la dernière année de suivi au moins deux mesures de lymphocytes CD4 supérieures à 500/mm³ et aucune inférieure à 500/mm³ et sans valeur d'ARN VIH supérieure à 10 000 copies/ml, l'ICM était de 1,1 (IC 95 p. 100 : 0,4-2,2). Les efforts de prise en charge et de recherche sont à poursuivre pour obtenir une réponse durable au traitement au-dessus de 500 lymphocytes CD4/mm³.

Un excès de mortalité qui persiste chez les patients pris en charge tardivement (source FHDH)

Même dans les pays où les multithérapies sont largement diffusées, de trop nombreux patients accèdent aux soins à un stade avancé de l'infection, défini par un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm³ ou un stade Sida lors du premier recours à l'hôpital. L'impact sur la survie d'une prise en charge tardive a été étudié dans la population incluse dans la FHDH entre 1997 et 2002, qui concernait 33,0 p. 100 des patients (en 2004, cette proportion reste stable à 34 p. 100).

Les facteurs associés à une prise en charge tardive sont l'âge (odds ratio [OR] : 3,4 pour les sujets de plus de 60 ans versus ceux de moins de 30 ans [$p < 0,001$]), le sexe et l'origine géographique (OR : 1,4 pour les femmes originaires d'Afrique subsaharienne, 1,6 pour les hommes non originaires d'Afrique subsaharienne et 1,9 pour les hommes originaires d'Afrique subsaharienne, comparés aux femmes non originaires d'Afrique subsaharienne ($[p < 0,001$ pour les trois OR])). Enfin, tous les groupes de transmission sont pris en charge plus tardivement que les homosexuels (OR : 1,5, $p < 0,001$).

Le risque relatif de mortalité associée à une prise en charge tardive était de 12,7 les six premiers mois après l'inclusion dans la FHDH et restait significativement plus élevé pendant les quatre premières années, comparativement aux sujets pris en charge moins tardivement

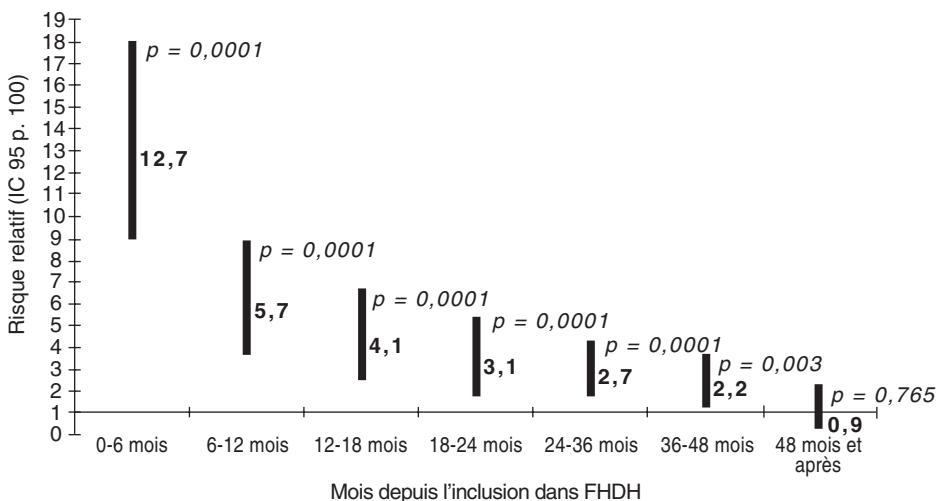


Figure 3-4 Risque relatif de décès pour les patients pris en charge tardivement versus les patients non pris en charge tardivement en fonction du nombre de mois depuis la prise en charge (ANRS CO4 FHDH). (p après ajustement pour la multiplicité des tests par la méthode de Benjamin et Hochberg.)

(Figure 3-4). Plusieurs essais en cours ou en réflexion visent à améliorer le devenir de ces patients pris en charge tardivement. Il est par ailleurs nécessaire de mettre en œuvre des actions incitatives visant à prévenir une prise en charge tardive des patients infectés qui connaissent leur diagnostic et à rendre le dépistage plus précoce, notamment chez les hommes hétérosexuels, les migrants originaires d'Afrique subsaharienne et les personnes de plus de 50 ans.

Points forts

- La France dispose d'un dispositif de collecte et d'analyses des données épidémiologiques unique au monde pour décrire les personnes atteintes et la progression de leur maladie.
- La prévalence de l'infection par le VIH fin 2003 est estimée à 134 000 en utilisant la méthode directe et 106 000 en utilisant la méthode du rétrocalcul, avec un intervalle plausible de 88 000 à 185 000 ; elle augmente de 3 500 cas par an.
- En 2004, le nombre de découvertes de séropositivité était estimé à 7 000. Le taux d'exhaustivité de la notification obligatoire de séropositivité est estimé à 63 p. 100. Les rapports hétérosexuels représentent le principal mode de contamination des personnes qui ont découvert leur séropositivité en 2004, dont la moitié sont de nationalité d'un pays d'Afrique subsaharienne. La diffusion du VIH continue chez les hommes ayant des rapports homosexuels. La réduction de la transmission du VIH chez les usagers de drogues persiste.

- La moitié des patients ayant une indication de traitement n'est vue qu'à un stade avancé (Sida ou lymphocytes CD4 < 200/mm³).
- Près de 65 p. 100 des personnes traitées sont en succès virologique (charge virale < 500 copies/ml). À l'inverse, 4 p. 100 d'entre elles sont en situation d'échec thérapeutique sévère (lymphocytes CD4 < 200/mm³ et charge virale > 30 000 copies/ml).
- La morbidité et la mortalité se diversifient en raison notamment du vieillissement de la population atteinte, de la fréquence élevée de facteurs de risque de pathologies cardiovasculaires et de cancers, et de l'effet propre de l'infection par le VIH et de ses traitements.
- Chez les patients en succès thérapeutique avec des lymphocytes CD4 supérieurs à 500/mm³, la survie ne diffère pas de celle de la population générale.
- Le pourcentage de patients pris en charge tardivement (Sida ou lymphocytes CD4 < 200/mm³) était stable entre 1997 et 2004 (34 p. 100). Un risque plus élevé de mortalité persiste chez ces patients pendant 4 ans.

Le groupe d'experts recommande :

- d'améliorer le taux d'exhaustivité de la notification obligatoire de tout nouveau diagnostic d'infection par le VIH ;
- de développer de nouveaux modèles statistiques afin de mieux apprécier l'incidence de l'infection par le VIH ;
- d'utiliser des référentiels de pratiques dans le domaine de l'infection par le VIH à partir de ces recommandations, pour évaluer leur impact sur la qualité de la prise en charge et la survie des personnes atteintes ;
- de maintenir les mesures pour améliorer l'accès aux soins et la prise en charge des ressortissants des départements français d'Amérique ;
- de développer des stratégies : a) pour rendre plus précoce le dépistage, notamment chez les hommes hétérosexuels, chez les migrants originaires d'Afrique subsaharienne et chez les personnes de plus de 50 ans ; b) pour prévenir une prise en charge tardive des patients infectés qui connaissent leur diagnostic, notamment en intervenant auprès des patients à risque d'être perdus de vue et en organisant leur relance ;
- de mettre en œuvre une surveillance médicale attentive des patients pris en charge tardivement, compte tenu des taux élevés de décès observés, et de poursuivre l'évaluation de prises en charge thérapeutiques spécifiques chez ces patients ;
- de prescrire une prophylaxie contre la pneumocystose et la toxoplasmose à tout patient dont le taux de CD4 est au-dessous de 200/mm³ ;
- de renforcer l'approche pluridisciplinaire de la prise en charge en raison de la diversité de la morbidité et de la mortalité, en profitant de la mise en place des COREVIH. Outre l'infection par le VIH, la prise en compte de facteurs de risque comme le tabac, de la morbidité cardiovasculaire, tumorale et psychiatrique est un élément important dans la prise en charge au long cours des patients infectés par le VIH ;
- d'atteindre l'objectif d'un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 500/mm³ chez tous les patients, pour minimiser le risque de surmortalité.

BIBLIOGRAPHIE

1. DESENCLOS JC, COSTAGLIOLA D, COMMENGES D, LELLOUCH J et les membres de l'Action coordonnée 23 de l'Agence nationale de recherche sur le Sida « Dynamique de l'épidémie ». La prévalence de la séropositivité VIH en France. BEH, 2005, 11 : 41-44.
2. DEUFFIC S, COSTAGLIOLA D. Is the AIDS incubation time changing ? A backcalculation approach. Statistics in Medicine, 1999, 18 : 1031-1047.
3. DEUFFIC-BURBAN S, COSTAGLIOLA D. Including pre-AIDS mortality in back-calculation model to estimate HIV prevalence in France, 2000. Eur J Epidemiol, 2006, 23.
4. LEWDEN C, JOUGLA E, ALIOUM A et al. Number of deaths among HIV-infected adults in France in 2000, three-source capture-recapture estimation. Epidemiol Infect. 2006, 11 :1-8.
5. INTERNATIONAL COLLABORATION ON HIV AND CANCER. HAART and incidence of cancer in HIV-infected adults. J Nat Cancer Inst, 2000, 92 : 1823-1830.
6. HERIDA M, MARY-KRAUSE M, KAPHAN R et al. Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. J Clin Oncol, 2003, 21 : 3447-3453.
7. CLIFFORD GM, POLESEL J, RICKENBACH M et al. Cancer risk in the Swiss HIV cohort study : associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. J Nat Cancer Inst, 2005, 97 : 425-432.
8. HESSOL NA, SEABERG EC, PRESTON-MARTIN S et al. Cancer risk among participants in the women interagency HIV study. J Acquir Immune Defic Syndr, 2004, 36 : 978-985.
9. BONNET F, LEWDEN C, MAY T et al. Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. Cancer, 2004, 101 : 317-324.
10. FRIIS-MØLLER N, SABIN CA, WEBER R et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med, 2003, 349 : 1993-2003.
11. MARY-KRAUSE M, COTTE L, SIMON A et al. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. AIDS, 2003, 17 : 2479-2486.
12. D'ARMINIO MONFORTE A, SABIN CA, PHILLIPS AN et al. Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. AIDS, 2004, 18 : 1811-1817.
13. LEWDEN C, SALMON D, MORLAT P et al. Causes of death among HIV-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy : emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. Int J Epidemiol, 2005, 34 : 121-130.
14. FRIIS-MØLLER N, WEBER R, REISS P et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients-association with antiretroviral therapy. Results from the D:A:D study. AIDS, 2003, 17 : 1179-1193.
15. SAVES M, CHÈNE G, DUCIMETIÈRE P et al. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. Clin Infect Dis, 2003, 37 : 292-298.
16. BENARD 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.
17. FRIIS-MØLLER N, REISS P, EL-SADR W et al. Exposure to PI and NNRTI and risk of myocardial infarction : results from the D:A:D Study. CROI, Denver, 2006, abstract 144.
18. MARY-KRAUSE M, COSTAGLIOLA D and Clinical Epidemiology Group from Centre d'Information et de Soins de l'Immunodéficience Humaine. Primary pulmonary hypertension and HIV infection. 21^e Réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse, Paris, France, 2001, abstract 10/ C2.
19. SERENI D, SITBON O, LASCOUX-COMBE C et al. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in HIV positive outpatients in the HAART era. CROI, Denver, 2006, abstract 744.
20. COUZIGOU C, PINGET R, LE STRAT Y et al. Survie des patients atteints de Sida diagnostiqués dans les hôpitaux parisiens : facteurs pronostiques et évolution, 1994-2001. BEH, 2005, 23 : 112-114.
21. LEWDEN C, APPROCO AND AQUITAINE STUDY GROUPS. Responders to antiretroviral treatment over 500 CD4/mm³ reach same mortality rates as general population : APPROCO and Aquitaine cohorts, France. 10th EACS Conference, Dublin, 2005, abstract PE18.4/8.

4

Traitements antirétroviraux

Depuis les précédentes recommandations du groupe d'experts sur la prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH en 2004, de nouveaux médicaments et de nouvelles associations fixes de deux INTI ont été commercialisés, de nouveaux schémas thérapeutiques à la fois plus simples et mieux tolérés ont été validés. Les présentes recommandations tiennent compte de ces éléments nouveaux et ont pour objectif de répondre aux questions suivantes :

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

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

OBJECTIFS GÉNÉRAUX DU TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL

L'objectif principal du traitement antirétroviral est de diminuer la morbidité et la mortalité de l'infection par le VIH en restaurant un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 500/mm³. En pratique, cela est possible grâce à une réduction maximale de la réPLICATION virale (charge virale plasmatique < 50 copies/ml), qui permet la meilleure restauration immunitaire et limite au maximum le risque de sélection de virus résistants. Outre l'efficacité et la tolérance, la recherche de la meilleure qualité de vie possible est également un objectif à prendre en compte dans le choix d'un traitement antirétroviral en 2006.

Les facteurs prédictifs d'une réponse virologique durable après l'instauration d'un premier traitement antirétroviral sont, outre sa puissance, le niveau de charge virale et de lymphocytes CD4 à l'initiation de traitement, l'observance du traitement et la vitesse de réduction de la charge virale après l'instauration du traitement [1-3].

QUAND DÉBUTER UN TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL ?

Le moment le plus approprié pour débuter un traitement antirétroviral est aujourd'hui l'un des sujets les plus controversés concernant la prise en charge de la maladie. Il existe néanmoins des situations – infection par le VIH évoluée ou peu évoluée (*voir* plus loin) – où les recommandations reposent sur des faits dont le niveau de preuve est élevé. En revanche,

dans les situations intermédiaires, en l'absence d'essai randomisé explorant la question de la date optimale du début du traitement, seule l'accumulation de données provenant de cohortes observationnelles permet de fournir une aide à cette prise de décision.

• Chez les *patients symptomatiques* (infection opportuniste majeure, autre affection de la catégorie C ou symptômes marqués ou récidivants de la catégorie B de la classification CDC 1993) et chez les *sujets asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm³* (ou < 15 p. 100), plusieurs essais thérapeutiques ont démontré le bénéfice de l'introduction d'un traitement antirétroviral, tant en termes de survie que de réduction de la progression de la maladie [4, 5]. Les patients débutant un traitement à ce stade de la maladie ont un pronostic beaucoup plus défavorable que les patients débutant un traitement avec un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 200/mm³ [6] ; mais chez ces patients, la signification pronostique du nombre initial de lymphocytes CD4 s'efface devant celle du nombre de lymphocytes CD4 et de la charge virale plasmatique observés 6 mois après le début du traitement [7]. Cela souligne l'obligation d'efficacité immédiate du premier traitement chez ces patients afin d'obtenir la meilleure restauration immunitaire dans les meilleurs délais. Cette exigence a d'ailleurs motivé un avis du Conseil national du Sida (CNS)⁽¹⁾ qui recommande que les patients naïfs ayant des lymphocytes CD4 inférieurs à 200/mm³ ne participent pas aux essais cliniques de nouveaux traitements avant que leur sécurité, leur efficacité et leur dose optimale n'aient été établies.

• Chez les *patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 350/mm³*, les résultats de plusieurs études de cohortes ont montré qu'il n'y a pas de bénéfice clinique (survenue d'événements Sida ou décès) à commencer un traitement antirétroviral tant que le nombre de lymphocytes CD4 est supérieur à 350/mm³. Cependant, l'initiation d'un traitement chez les patients ayant une charge virale plasmatique supérieure à 100 000 copies ARN VIH/ml ou un pourcentage de lymphocytes CD4 inférieur à 15 p. 100 peut être envisagée, même si des études de cohortes montrent qu'il ne semble pas y avoir d'inconvénient à retarder le traitement, notamment du fait de la toxicité à long terme des antirétroviraux [6, 8-11].

• Chez les *patients ayant un nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 350/mm³*, il est nécessaire d'individualiser la décision en appréciant les bénéfices escomptés (restauration immunitaire, réduction de la morbidité et de la mortalité induites par l'infection par le VIH, réduction du risque de transmission du VIH aux partenaires sexuels) par rapport aux inconvénients de l'instauration précoce d'un traitement antirétroviral (Tableau 4-I). En effet, en l'absence de traitement, le temps moyen pour passer d'un niveau de lymphocytes CD4 de 350/mm³ à 200/mm³ est de 3 à 5 ans [12]. Débuter un traitement antirétroviral autour de 350 lymphocytes CD4/mm³ augmente d'autant l'exposition aux antirétroviraux et ses conséquences en termes de toxicité. D'un autre côté, chez ces patients asymptomatiques, même s'il n'y a pas d'urgence à débuter un traitement antirétroviral, il faut garder à l'esprit que le risque de progression clinique augmente de façon continue avec la baisse des lymphocytes CD4. Enfin, plusieurs arguments récents, qui n'étaient pas disponibles dans les recommandations de 2004, plaident en faveur de l'instauration d'un traitement antirétroviral autour de 350 lymphocytes CD4/mm³ :

– l'un des éléments justifiant jusque-là l'attentisme était la toxicité à long terme des traitements antirétroviraux ; on dispose à présent de traitements plus simples et mieux supportés, tant à court qu'à moyen terme ;

– les essais de traitement intermittent « guidé par les CD4 » [13-15] ont montré que le passage du nombre des lymphocytes CD4 au-dessous de 250/mm³ est associé à un risque plus important de progression clinique de la maladie.

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

Tableau 4-I Débuter un premier traitement antirétroviral dès que le nombre de lymphocytes CD4 devient inférieur à 350/mm³ : bénéfices potentiels et inconvénients

Bénéfices potentiels	Inconvénients
Restauration des fonctions immunitaires. La pente de remontée des lymphocytes CD4 est la même, quel que soit le niveau initial des lymphocytes CD4	Augmentation du risque cumulé de survenue d'effets indésirables pouvant altérer la qualité de vie
Le risque de progression clinique est d'autant plus faible que le nombre de lymphocytes CD4 est élevé à l'initiation d'un traitement antirétroviral, particulièrement lorsque ce nombre est inférieur à 350/mm ³	Augmentation du risque de sélection de souches virales résistantes, surtout en cas d'observance suboptimale, susceptible de limiter le bénéfice de thérapeutiques à venir
Réduction du risque de transmission du VIH	

En l'absence de résultats issus d'un essai thérapeutique comparant l'introduction d'un traitement à 350 versus 200 lymphocytes CD4/mm³, il convient de tenir compte des résultats d'études de cohortes observationnelles. Des méthodes d'analyse de ces données de plus en plus sophistiquées [16] sont utilisées, sous certaines conditions, pour estimer l'effet du traitement dans ces études d'observation. Il est vraisemblable que ces méthodes seront utiles pour apporter une réponse plus précise à la question du moment optimal pour débuter un traitement si aucun essai randomisé n'est réalisé. D'ores et déjà, les résultats concernant la valeur prédictive de paramètres cliniques et biologiques sur l'évolution de la maladie, avec ou sans traitement antirétroviral, permettent de guider une décision thérapeutique individualisée. Les éléments suivants doivent être pris 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 inférieure à 100 000 copies/ml. En revanche, plusieurs études de cohortes ont montré qu'une charge virale plasmatique élevée (en particulier supérieure à 100 000 copies/ml) est un facteur pronostique péjoratif, quel que soit le taux de lymphocytes CD4 [6, 17, 18].
 - **Le pourcentage de lymphocytes CD4.** Un pourcentage de lymphocytes CD4 inférieur à 15 p. 100 des lymphocytes totaux est considéré comme une situation à risque d'infection opportuniste et doit être pris en compte au même titre que le nombre absolu des lymphocytes CD4, ces deux valeurs pouvant être discordantes chez certains patients [19].
 - **L'âge du patient.** Le risque de progression est plus rapide chez les patients débutant le traitement après 50 ans [6].
 - **Une éventuelle co-infection virale (VHB, VHC).** Le choix de l'ordre d'introduction respective du traitement de l'hépatite chronique et du VIH doit être discuté (*voir* Chapitre 11).
 - **Chez les femmes,** les perspectives de grossesse doivent être évoquées afin de discuter des risques et contraintes de suivi d'une grossesse selon qu'elle est débutée avant ou après la mise sous antirétroviraux et dans la perspective du choix d'un traitement antirétroviral minimisant les risques d'embryo-fœtotoxicité.
 - **L'adhésion et la préparation du patient au traitement.** Elles sont essentielles dans le succès thérapeutique [20]. 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, supplplantant parfois la valeur prédictive des paramètres préthérapeutiques classiques [7, 9, 21, 22]. L'efficacité de consultations spécifiques d'éducation thérapeutique et d'aide à l'observance a été démontrée en termes de succès immunovirologique [23, 24]. Avant de débuter le traitement antirétroviral, l'information et l'éducation du patient sont indispensables pour optimiser l'adhésion à

la stratégie thérapeutique envisagée et les éléments suivants doivent être discutés avec le patient :

- le caractère chronique mais potentiellement fatal de l'infection par le VIH ;
- les buts du traitement antirétroviral ;
- l'importance du premier traitement antirétroviral, qui est associé aux meilleures chances de succès immunovirologique ;
- la complexité des traitements et la possibilité d'effets indésirables à court, moyen et long termes ;
- les enjeux de la qualité d'une bonne observance et les conséquences d'une mauvaise observance (résistance aux antirétroviraux, efficacité moindre des schémas thérapeutiques ultérieurs), en expliquant que le risque de sélection de virus résistants n'est pas le même selon que l'échappement par inobservance survient sous traitement avec INNTI (risque élevé) ou sous traitement avec IP (risque plus faible si l'échappement est identifié et pris en charge rapidement).

Il paraît souhaitable, bien avant la date prévisible de début de traitement, de préparer le patient au traitement dans le cadre d'une démarche de soutien multidisciplinaire pouvant faire intervenir pharmaciens, infirmières, travailleurs sociaux, psychiatres, psychologues, médecins traitants, associations de patients et parfois l'entourage familial du patient.

- Chez les patients symptomatiques (infection opportuniste majeure, autre affection de la catégorie C ou symptômes marqués ou récidivants de la catégorie B de la classification CDC 1993), il est recommandé de débuter un traitement antirétroviral le plus rapidement possible en tenant compte du traitement de l'infection opportuniste et des interactions éventuelles (Ala).
- Chez les patients asymptomatiques ayant moins de 200 lymphocytes CD4/mm³, il est recommandé de débuter un traitement antirétroviral sans délai (Ala).
- Chez les patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 350/mm³, l'introduction d'un traitement antirétroviral n'est habituellement pas recommandée mais peut s'envisager dans certaines circonstances, en particulier lorsque la charge virale plasmatique est supérieure à 100 000 copies ARN VIH/ml (Alla).
- Chez les patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 350/mm³, il est recommandé d'envisager de débuter un traitement antirétroviral dès que le taux de lymphocytes CD4 devient inférieur à 350/mm³ (Alla) et de ne le différer que s'il existe des arguments individuels pour cela, en particulier si le patient exprime qu'il n'est pas prêt (Blb).
- Dans tous les cas, l'instauration d'un traitement antirétroviral doit être préparée, au besoin par un travail multidisciplinaire pour optimiser l'adhésion au traitement et aux soins (Alli).

PAR QUEL TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL FAUT-IL COMMENCER ?

Le choix thérapeutique initial est une décision essentielle pour l'avenir thérapeutique du patient et doit être effectué par un médecin bien formé et expérimenté.

Objectifs du premier traitement

En 2006, un premier traitement antirétroviral doit permettre de rendre la charge virale indétectable (< 50 copies ARN VIH/ml) en 6 mois. Au cours de cette période, il convient de s'assurer que cet objectif est susceptible d'être atteint, par une mesure de la charge virale plasmatique :

– à 1 mois, date à laquelle la charge virale plasmatique (CV) doit avoir baissé d'au moins 1 log ARN VIH/ml ;

– à 3 mois, date à laquelle la CV doit avoir baissé d'au moins 2 log ARN VIH/ml et/ou être inférieure 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 dosage plasmatique des IP) et corrigés sans délai.

Faut-il 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 par le VIH et de fonder le choix du premier traitement en tenant compte de ces données (*voir Chapitre 9*). Il est recommandé de renouveler ce test au moment de l'initiation du traitement en cas de suspicion de surinfection. 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. 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 viral (VIH-1 B et non-B)

Schémas validés

En 2006, de nombreux antirétroviraux sont disponibles (Tableau 4-II).

Pour un premier traitement antirétroviral, il convient de recourir à une association de trois antirétroviraux (trithérapie), en faisant appel à l'un des schémas suivants :

– 2 INTI + 1 IP ou 2 INTI + 1 INNTI (schémas à préférer) ;

– 3 INTI (schéma à réserver à des situations précises, *voir plus loin*).

Il existe de nombreuses options validées en termes d'efficacité viro-immunologique. Dans le choix d'un premier traitement antirétroviral, il faut maintenant prendre en compte d'autres éléments, tels que la tolérance immédiate, la tolérance à long terme, la simplicité de prise en fonction des conditions de vie des patients et les conséquences d'un échec sur les options ultérieures.

Toutes les options efficaces et validées n'ont pas été comparées entre elles, que ce soit sur le critère d'efficacité ou, a fortiori, sur d'autres critères. Les principaux arguments du choix du schéma d'une première trithérapie antirétrovirale sont présentés ci-dessous.

Trithérapie avec IP versus trithérapie avec INNTI

Plusieurs essais thérapeutiques ont montré qu'une trithérapie avec INNTI est aussi efficace qu'une trithérapie avec IP non potentialisé par le ritonavir. On ne dispose pas de résultats d'essai comparant INNTI et IP potentialisé [25-27]. Le tableau 4-III montre les avantages et inconvénients de ces deux schémas de trithérapie.

Efavirenz versus névirapine

Un seul grand essai randomisé a comparé l'efavirenz et la névirapine dans une trithérapie comportant par ailleurs la stavudine et la lamivudine [28]. Cet essai a montré

Tableau 4-II Doses, principales précautions d'emploi et prix des antirétroviraux en 2006

DCI Spécialités (Coût mensuel) ⁽¹⁾	Doses habituelles chez l'adulte	Précautions d'emploi
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse		
Abacavir Ziagen® (310,88)	300 mg × 2/j ou 600 mg × 1/j	Le risque de survenue d'un syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir impose une vigilance particulière en début de traitement. En cas d'hypersensibilité avérée ou suspectée, l'abacavir doit être arrêté et sa réintroduction est formellement et définitivement contre-indiquée L'introduction conjointe d'abacavir et d'un INNTI expose au risque de ne pas permettre l'identification du médicament responsable en cas de survenue d'une éruption cutanée ou d'un syndrome d'hypersensibilité
Emtricitabine Emtriva® (180,30)	200 mg × 1/j	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB
Didanosine Videx® (135,32 à 211,22)	≥ 60 kg : 400 mg × 1/j < 60 kg : 250 mg × 1/j à jeun	Risque de neuropathie périphérique, de pancréatite Surveillance de la lipase
Lamivudine Epivir® (181,16)	150 mg × 2/j ou 300 mg × 1/j	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB
Stavudine Zerit® (204,16 à 211,19)	≥ 60 kg : 40 mg × 2/j < 60 kg : 30 mg × 2/j	Risque de neuropathie, de lipoatrophie Pas d'indication dans un premier traitement antirétroviral
Zidovudine Retrovir® (235,97)	300 mg × 2/j	Surveillance NFS (hémoglobine, neutrophiles)
Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse		
Ténofovir Viread® (375,93)	245 mg × 1/j au cours d'un repas	Une surveillance mensuelle de la fonction rénale est recommandée au cours d'un traitement par ténofovir. Le risque de néphrotoxicité à long terme (> 3 ans) ne peut pas être précisé actuellement. La surveillance de la fonction rénale (par le calcul de la clairance de la créatinine et la mesure de la phosphorémie) est recommandée avant l'initiation du traitement par le ténofovir DF, puis toutes les 4 semaines pendant la première année de traitement, puis tous les 3 mois les années suivantes
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse		
Efavirenz Sustiva® (320,16)	600 mg × 1/j au coucheur	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

suite du tableau page suivante ►

Tableau 4-II (suite) Doses, principales précautions d'emploi et prix des antirétroviraux en 2006

DCI Spécialités (Coût mensuel) ⁽¹⁾	Doses habituelles chez l'adulte	Précautions d'emploi
Névirapine Viramune® (284,84)	200 mg × 1/j pendant 14 jours, puis 200 mg × 2/j	Inactif sur VIH-2 et VIH-1 du groupe O. Non recommandé si CD4 > 400/mm ³ chez les hommes et > 250/mm ³ chez les femmes en raison d'une majoration du risque d'hépatotoxicité. Au cours des 18 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
Inhibiteurs de protéase⁽²⁾		
Atazanavir/ritonavir Reyataz®/Norvir® (491,27)	300/100 mg × 1/j au cours des repas	Hyperbilirubinémie non conjuguée Troubles digestifs Interactions médicamenteuses multiples
Indinavir/ritonavir Crixivan®/Norvir® (170,52 à 325,18) ⁽³⁾	400/100 mg × 2/j	Risque de coliques néphrétiques Nécessité d'une hydratation abondante, même en 2 prises par jour à dose réduite en association avec ritonavir Effets rétinoïde-like (xérodermie, ongles incarnés)
Fosamprénavir/rito- navir Telzir®/Norvir® (407,91)	700/100 mg × 2/j	Risque de rash Troubles digestifs d'intensité modérée
Lopinavir/ritonavir Kaletra® (513,96)	400/100 mg × 2/j	Troubles digestifs fréquents, mais habituellement d'intensité modérée. Lipodystrophie. Hypertriglycéridémie, parfois importante
Nelfinavir Viracept® (425)	1 250 mg × 2/j au cours des repas	Variabilité pharmacocinétique interindividuelle Diarrhée fréquente Nécessité absolue de prise au cours du repas
Saquinavir HGC/ ritonavir Invirase®/Norvir® (390,05) ⁽⁴⁾	1 000/100 mg × 2/j	Troubles digestifs, lipodystrophie, dyslipidémie
Tipranavir/ritonavir Aptivus®/Norvir® ⁽⁵⁾	500/200 mg × 2/j	Troubles digestifs, lipodystrophie Dyslipidémie, hyperglycémie, cytolysé hépatique Interactions médicamenteuses multiples
Inhibiteur de fusion		
Enfuvirtide Fuzeon®(1691,43)	90 mg × 2/j SC	Réactions au point d'injection Myalgies, pneumonies

(1) En euros d'après le dictionnaire Vidal 2006.

(2) Le prix est celui de l'IP auquel il convient de rajouter le prix du Norvir®, soit 353,77 euros les 336 gélules de 100 mg.

(3) Boîte de 90 gélules à 400 mg ou boîte de 180 gélules à 400 mg.

(4) Boîte de 120 comprimés dosés à 500 mg.

(5) En attente de l'avis de la commission de transparence.

Le coût mensuel (en euros) des co-formulations d'INTI est de 395,85 pour le Combivir®, 474,60 pour le Kivexa®, 654,91 pour le Trizivir® et 538,84 pour le Truvada®.

Tableau 4-III Avantages et inconvénients des deux stratégies préférées pour un premier traitement antirétroviral (2 INTI + 1 IP et 2 INTI + 1INNTI)

	Avantages	Inconvénients
IP	Barrière génétique forte (plusieurs mutations sont nécessaires pour conférer une résistance)	Effets indésirables métaboliques Inhibiteurs et substrats du cytochrome CYP3A4 ; risque d'interactions médicamenteuses, en particulier pour les IP/r
INNTI	Faible nombre de comprimés et de prises Effets indésirables métaboliques moins que ceux des IP	Barrière génétique faible (résistance de haut niveau conférée par une seule mutation) Résistance croisée à l'ensemble de la classe Risque d'éruption cutanée et d'hépatotoxicité Inducteurs du cytochrome CYP3A4 ; risque d'interactions médicamenteuses

que le taux d'échec virologique n'était pas significativement différent entre les patients recevant la névirapine et ceux qui recevaient l'efavirenz, mais l'équivalence n'a pas pu être affirmée. Deux décès imputables à la névirapine ont été rapportés, l'un par hépatite fulminante, l'autre par complication bactériémique d'un syndrome de Stevens-Johnson. La fréquence des effets indésirables cliniques était plus importante avec l'efavirenz pour les effets neuropsychiques et avec la névirapine pour les manifestations hépatobiliaires. Il n'y avait pas de différence pour les manifestations cutanées. La fréquence des anomalies biologiques hépatiques était plus élevée avec la névirapine qu'avec l'efavirenz.

Des analyses complémentaires ont montré que :

- l'efficacité du traitement était moins bonne lorsque la charge virale était supérieure à 100 000 copies/ml ou le nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 250/mm³, et cela de façon comparable avec la névirapine et l'efavirenz [29] ;
- il y avait significativement plus d'éruptions cutanées sous névirapine que sous efavirenz chez les femmes ayant plus de 200 lymphocytes CD4/mm³ [29] ;
- l'incidence des effets indésirables hépatiques n'était pas plus élevée dans les bras névirapine que dans le bras efavirenz, après exclusion des femmes ayant plus de 250 lymphocytes CD4/mm³ et des hommes ayant plus de 400 lymphocytes CD4/mm³ [30].

Choix de l'inhibiteur de protéase

Les premières trithérapies avec IP reposaient sur des IP non potentialisés par le ritonavir, qui ne doivent plus être utilisés aujourd'hui :

- le ritonavir et l'indinavir, en raison de leurs effets indésirables ;
- le saquinavir et le neflifavir en raison de leur puissance insuffisante. Ce dernier, dont l'aire sous la courbe ne peut pas être augmentée par le ritonavir ne doit plus être utilisé, compte tenu des autres options actuellement disponibles.

Les IP potentialisés par une faible dose de ritonavir (en général 100 mg 2 fois par jour) ont 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 (fosamprenavir, indinavir), soit la concentration maximale (lopinavir, saquinavir), ce qui permet de réduire la dose ou la fréquence des prises, mais rend parfois souhaitable le contrôle des concentrations plasmatiques résiduelles de l'IP associé, notamment pour prévenir ou corriger, par une adaptation de la dose, des effets indésirables en rapport avec un surdosage. Parce qu'ils ont une barrière génétique plus élevée que les INNTI, les IP n'entraînent que rarement des résistances précoces à l'ensemble des médicaments de la classe quand les concentrations plasmatiques sont insuffisantes, notamment du fait d'une observance imparfaite.

Le *lopinavir* est actuellement co-formulé avec le ritonavir (133/33 mg par capsule). La dose standard est de 400/100 mg 2 fois par jour. Il est supérieur au nelfinavir en termes d'efficacité virologique, en association avec la stavudine et la lamivudine [31], et est actuellement utilisé comme comparateur dans les essais évaluant de nouveaux IP. Il présente plusieurs inconvénients : troubles digestifs, hyperlipidémie, lipodystrophie, nombre d'unités de prises, nécessité de conservation au réfrigérateur. Son avantage, en cas d'échappement virologique, est que les mutations de résistance ne sont sélectionnées que lentement. La nouvelle forme galénique sèche (200/50 mg par comprimé), attendue fin 2006, permettra de diminuer le nombre d'unités de prises, ne nécessitera plus de conservation au froid et pourrait avoir une meilleure tolérance digestive.

Le *fosamprénavir* est une prodrogue de l'amprénavir, à laquelle il se substitue. Il doit être utilisé avec le ritonavir. Son efficacité virologique est comparable à celle du nelfinavir, en association à abacavir + lamivudine [32]. Un essai comparatif avec le lopinavir/r a démontré l'absence de différence en termes de tolérance clinique et biologique entre les deux IP et la non-infériorité du fosamprénavir en termes d'efficacité immunovirologique⁽¹⁾. La dose recommandée est de 700/100 mg 2 fois par jour. Il existe un risque d'éruption cutanée et d'hépatite cytolytique en début de traitement.

Le *saquinavir/r* peut être utilisé à la dose de 1 000 mg/100 mg ritonavir 2 fois par jour.

Si l'*indinavir/r* est utilisé (400 à 600 mg/100 mg ritonavir 2 fois par jour), les doses doivent être adaptées selon les résultats des dosages plasmatiques.

L'*atazanavir*, non potentialisé par le ritonavir, a une efficacité virologique comparable à celle du nelfinavir, en association avec didanosine + stavudine [33] et en association avec stavudine + lamivudine [34, 35]. Il n'a pas l'AMM en France pour un premier traitement antirétroviral. Un essai comparant l'atazanavir potentialisé par le ritonavir avec le lopinavir/r est en cours. Tant que les résultats de cet essai ne sont pas disponibles, l'atazanavir ne peut pas être recommandé en première intention.

Le *tipranavir* et le *darunavir* (TMC-114) en association avec le ritonavir n'ont pas d'indication dans un premier traitement antirétroviral.

Choix des deux INTI de la trithérapie

L'association *zidovudine + lamivudine* est celle pour laquelle on dispose de plus de données. Elle a démontré son efficacité et sa tolérance au sein de multiples trithérapies. Elle existe sous la forme d'une combinaison fixe (Combivir®) à la dose d'un comprimé 2 fois par jour. Les effets indésirables les plus fréquents sont ceux de la zidovudine (intolérance digestive, anémie et cytotoxicité mitochondriale).

Les associations *stavudine + lamivudine* ou *zidovudine + didanosine* n'offrent pas d'avantages, sont plus contraignantes et/ou moins bien tolérées, notamment en termes de cytotoxicité mitochondriale.

L'association *didanosine + stavudine* est moins bien tolérée, expose à un risque d'échec plus important que l'association zidovudine + lamivudine, que ce soit en association avec le nelfinavir ou avec l'efavirenz [26]. Son utilisation est formellement contre-indiquée chez la femme enceinte et lors du traitement de l'hépatite C (en raison d'une interaction intracellulaire avec la ribavirine).

Les associations *ténofovir + (lamivudine ou emtricitabine)* offrent l'avantage de permettre une administration en monoprise quotidienne. L'association ténofovir + lamivudine, est d'efficacité virologique équivalente à celle de stavudine + lamivudine mais elle est mieux tolérée et a significativement moins d'impact sur les paramètres lipidiques [36]. L'association ténofovir + emtricitabine existe sous la forme d'une co-formulation (Truvada®, 1 cp/j). Elle est plus efficace tant sur le plan virologique qu'immunologique et mieux tolérée que le

(1) Présentation soumise au congrès mondial du Sida à Toronto.

Combivir® [37]. Ces trois médicaments (lamivudine, emtricitabine et ténofovir) ayant une activité anti-VHB, il est recommandé d'avoir précisé le statut sérologique VHB du patient avant de prescrire l'un d'eux.

L'association *didanosine + (lamivudine ou emtricitabine)* offre l'avantage de permettre une prise par jour. Elle a été évaluée principalement en association avec l'efavirenz [38, 39]. Dans ce cadre, elle est plus efficace que l'association stavudine + didanosine [38].

L'association *abacavir + lamivudine* a également été évaluée dans plusieurs essais en premier traitement antirétroviral. Elle existe sous forme d'une co-formulation (Kivexa®, 1 cp/j). Elle a l'avantage de la simplicité de prise et de la tolérance mais expose au risque immédiat d'hypersensibilité (de l'ordre de 5 p. 100) liée à l'abacavir. Son efficacité et sa tolérance ont été confirmées dans plusieurs essais, en association à l'efavirenz [40, 41].

Trithérapie d'INTI

L'association *zidovudine + lamivudine + abacavir*, commercialisée sous forme de co-formulation (Trizivir®) est la mieux étudiée. Elle offre l'intérêt de sa simplicité de prise (1 comprimé 2 fois par jour) et permet d'épargner deux classes thérapeutiques. Cette association s'est avérée supérieure à l'association zidovudine + lamivudine + indinavir en termes d'efficacité virologique [42], sauf chez les patients ayant une charge virale plasmatique initiale supérieure 100 000 copies/ml [43].

Cette association est cependant significativement moins efficace qu'un traitement comportant de l'efavirenz (Combivir® + efavirenz ou Trizivir® + efavirenz) [44]. Elle doit donc être réservée aux seuls patients ayant une charge virale inférieure à 100 000 copies/ml, ayant une contre-indication à une trithérapie avec IP ou INNTI (par exemple, co-prescription d'un traitement antituberculeux contenant de la rifampicine) et souhaitant bénéficier de la simplicité de prise du Trizivir®.

Aucune autre trithérapie d'INTI ne peut être envisagée comme premier traitement antirétroviral car elle expose à la fois à un risque élevé d'échec primaire et à celui de sélection de virus résistants.

Stratégies alternatives aux trithérapies conventionnelles

Induction-maintenance

Objectifs

La vitesse de la décroissance de la charge virale dans les premières semaines qui suivent l'instauration du traitement antirétroviral est prédictive d'une réponse virologique prolongée [45]. L'objectif de la stratégie d'induction-maintenance est donc d'induire rapidement une réponse immunovirologique puis, une fois la charge virale devenue indétectable à 50 copies/ml, de proposer un traitement plus simple, associé à un risque plus faible de survenue d'effets indésirables et toxiques, et restant aussi efficace que l'association initiale.

Stratégies étudiées

- *Induction par une quadrithérapie-maintenance par une trithérapie.* Plusieurs essais cliniques randomisés ont comparé l'efficacité virologique et la toxicité d'une quadrithérapie par rapport à une trithérapie en première ligne de traitement. La supériorité des quadrithérapies n'a pas été démontrée, quel que soit le schéma testé : 2 INTI + 1 INNTI + 1 IP, 2 INTI + 2 IP ou 3 INTI + 1 INNTI. La fréquence élevée des arrêts de traitement pour effets indésirables dans plusieurs de ces essais [46, 47] conduit à ne pas recommander cette stratégie actuellement (Ala).

- *Induction par une trithérapie + enfuvirtide-maintenance sans enfuvirtide.* Cette stratégie pourrait concerner les patients à un stade très avancé de la maladie (Sida ou taux de

Tableau 4-IV Associations à utiliser préférentiellement

Trithérapie avec IP (Choisir un médicament dans chaque colonne)			Commentaires ⁽¹⁾
Abacavir	Lamivudine		Abacavir + lamivudine : Kivexa®
Ténofovir	Emtricitabine		Ténofovir + emtricitabine : Truvada®
Zidovudine		Fosamprénavir/r ⁽²⁾	Zidovudine + lamivudine : Combivir®
		Lopinavir/r ⁽²⁾	Fosamprénavir/r : 700/100 mg × 2
		Saquinavir/r ⁽²⁾	Lopinavir/r : 400/100 mg × 2
			Saquinavir/r : 1 000/100 mg × 2
Trithérapie avec INNTI (Choisir un médicament dans chaque colonne)			
Abacavir	Lamivudine	Efavirenz	L'introduction conjointe d'abacavir et d'un INNTI expose au risque de ne pas permettre l'identification du médicament responsable en cas de survenue d'une éruption cutanée ou d'un syndrome d'hypersensibilité
Didanosine	Emtricitabine		
Ténofovir			
Zidovudine			

(1) Les principales précautions d'emploi des différents antirétroviraux sont réunies dans le tableau 4-II.

(2) Deux essais randomisés en cours (fosamprénavir/r versus lopinavir/r et saquinavir/r versus lopinavir/r permettront dans un avenir proche de mieux positionner ces trois IP.

Tableau 4-V Autres associations possibles

Trithérapie avec IP (Choisir un médicament dans chaque colonne)			Commentaires ⁽¹⁾
Abacavir	Lamivudine	Atazanavir/r ⁽²⁾	Atazanavir/r : 300/100 mg
Ténofovir	Emtricitabine	Indinavir/r	Indinavir/r : 400/100 mg × 2
Zidovudine			
Trithérapie avec INNTI (Choisir un médicament dans chaque colonne)			
Didanosine	Lamivudine	Névirapine	
Ténofovir	Emtricitabine		
Zidovudine			
Trithérapie d'INTI			
Zidovudine	Lamivudine	Abacavir	L'association des ces 3 INTI existe en formulation fixe (Trizivir®), offre l'avantage d'une simplicité de prise (1 cp 2 fois par jour), mais ne doit être utilisée qu'en cas de contre-indication à l'utilisation des IP et des INNTI et si la CV est inférieure à 100 000 copies/ml

(1) Les principales précautions d'emploi des différents antirétroviraux sont réunies dans le tableau 4-II.

(2) Absence d'AMM en France pour l'atazanavir en premier traitement. Un essai comparant atazanavir/r et lopinavir/r est en cours.

CD4 < 100 mm³). Un essai clinique randomisé est actuellement en cours pour évaluer cette stratégie (CIII).

Traitements sans INTI

Objectifs

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

Stratégies étudiées

- *Bithérapie 1 IP + 1 INNTI.* Cette stratégie a été peu étudiée [48]. Un essai comparant une trithérapie conventionnelle à un schéma de ce type a été interrompu en raison d'une moindre efficacité virologique du schéma alternatif [49]. Elle ne doit donc pas être utilisée dans le cadre d'un premier traitement antirétroviral (Alb).
- *Monothérapie d'IP.* Cette stratégie n'a été évaluée que dans le cadre d'essais pilotes de petite taille et ne peut pas être recommandée actuellement (CIII).

En résumé :

- les schémas « Induction par une quadrithérapie-maintenance par une trithérapie » ne sont pas recommandés (Ala) ;
- la stratégie « Induction par une trithérapie + enfuvirtide suivie de maintenance sans enfuvirtide » est en cours d'évaluation et ne peut pas faire l'objet d'une recommandation en 2006 (CIII) ;
- une bithérapie par 1 IP + 1 INNTI ne doit pas être utilisée comme premier traitement antirétroviral (Alb) ;
- une monothérapie d'IP comme premier traitement antirétroviral est en cours d'évaluation et ne peut pas faire l'objet d'une recommandation en 2006 (CIII).

Tableau 4-VI Associations à ne pas utiliser

	Commentaires
Zidovudine + stavudine + N ⁽¹⁾	Antagonisme
Stavudine + didanosine + N	Toxicité très importante (cytopathie mitochondriale, lipoatrophie, acidose lactique). Association formellement contre-indiquée chez la femme enceinte et chez les patients traités par ribavirine
Stavudine + N	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 IN ayant un profil de tolérance plus favorable
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	Puissance insuffisante
1 INNTI + 1 IP	Rapport bénéfice/risque non favorable

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

Recommandations

Les associations à utiliser de préférence sont présentées dans le tableau 4-IV, les autres associations possibles dans le tableau 4-V et les associations à ne pas utiliser dans le tableau 4-VI.

GESTION D'UN PREMIER TRAITEMENT EFFICACE

Nous ne traitons ici que des options de substitution de tout ou partie du premier traitement antirétroviral chez des patients en succès virologique (charge virale < 50 copies/ml), dans un objectif d'optimisation de l'efficacité et, surtout, de la tolérance de ce traitement. Nous ne traitons ni du suivi des patients (*voir Chapitre 5*), ni de la prise en charge des complications des traitements antirétroviraux (*voir Chapitre 12*).

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

De façon générale il faut retenir que :

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

Stratégies validées

Changement d'une première trithérapie comportant un IP

Objectifs

L'utilisation d'associations ne comprenant pas d'IP vise à diminuer le risque de survenue de lipodystrophie et de troubles métaboliques. Cette stratégie permet par ailleurs souvent de diminuer la complexité du traitement et de répondre à une demande du patient de diminuer le nombre global de comprimés à prendre. Elle permet également de construire des schémas thérapeutiques en prise unique quotidienne, ce que ne permettent pas actuellement les schémas avec IP recommandés en première ligne. Enfin, cette stratégie permet d'épargner la classe des inhibiteurs de protéase pour un usage ultérieur.

Stratégies

Deux types d'associations sans IP ont été évalués.

- *Associations de 2 INTI + 1 INNTI.* Plusieurs essais comparatifs ont montré l'efficacité de cette stratégie, tant en termes immunovirologiques que d'amélioration des paramètres lipidiques [50-52]. Cependant, en cas d'échec, le risque d'émergence de résistance à l'ensemble des médicaments de cette association est élevé, compte tenu de la faible barrière génétique à la résistance de ce type d'association [52] (Ala).

- *Associations de 3 INTI, comprenant le plus souvent l'abacavir.* En termes de maintien du succès immunovirologique, les résultats des essais sont contradictoires : certains montrent une équivalence, voire une supériorité du changement de traitement au profit de trois INTI [53-55], d'autres une infériorité [56, 57]. L'exposition antérieure à des traitements suboptimaux et un antécédent d'échec virologique apparaissent comme les principaux

déterminants de l'échec de la stratégie. Inversement, cette stratégie est efficace chez les sujets n'ayant pas développé de résistance aux INTI.

Dans toutes ces études, on observe une amélioration des paramètres lipidiques dans le bras « simplification » par rapport au bras « poursuite de l'IP ». La simplification d'une première trithérapie avec IP efficace par une association de trois INTI, qui est contre-indiquée chez des patients ayant des antécédents d'échec à des traitements comprenant des INTI (Ala), peut être envisagée au cas par cas lorsque les avantages escomptés en termes de tolérance et d'observance semblent l'emporter sur le risque de moindre puissance antirétrovirale (Bla).

Stratégies non recommandées

Allègement d'une trithérapie avec IP par une bithérapie avec deux INTI

L'ensemble des essais cliniques randomisés qui ont évalué cette stratégie ont été pré-maturément arrêtés, compte tenu de la survenue d'un taux élevé d'échec virologique [58, 59]. L'allègement d'une trithérapie avec IP par une bithérapie avec deux INTI n'est pas recommandée (Ala).

Changement pour une association ne comprenant pas d'INTI

Cette stratégie a pour objectif, d'une part, de diminuer le risque de survenue d'une lipotrophie et d'une cytopathie mitochondriale et, d'autre part, d'épargner la classe des INTI. Elle a été peu évaluée dans le cadre d'essais randomisés contre un bras « poursuite du traitement en cours » avant l'installation d'une lipotrophie. Dans un essai évaluant l'association lopinavir/r et efavirenz, il y avait plus d'arrêts de traitement pour effets indésirables et plus d'échecs virologiques dans le bras « simplification » que dans le bras « poursuite du traitement en cours » [60]. La simplification d'une première ligne de traitement efficace par l'association d'un INNTI et d'un IP n'est pas recommandée chez des patients ne présentant pas d'effet indésirable du traitement en cours (Ala).

Traitements intermittents

Les traitements intermittents après une première ligne de traitement antirétroviral efficace chez les patients ayant une charge virale indétectable peuvent avoir pour objectifs de :

- diminuer la durée cumulée d'exposition aux antirétroviraux ;
- diminuer la survenue des effets indésirables et toxiques du traitement ;
- diminuer le coût du traitement antirétroviral

Traitements intermittents « guidé par les CD4 »

Dans cette stratégie, le traitement antirétroviral est interrompu pour des durées qui varient en fonction de l'évolution du taux des lymphocytes CD4. L'arrêt du traitement est décidé lorsque le taux de lymphocytes CD4 atteint une valeur jugée suffisamment élevée et la reprise du traitement est décidée lorsque le taux de lymphocytes CD4 atteint une valeur seuil au-dessous de laquelle on ne veut pas descendre. Deux essais cliniques randomisés ayant inclus un nombre important de patients, l'un conduit dans les pays du Nord (SMART), l'autre en Côte d'Ivoire (TRIVACAN), ont récemment montré une fréquence plus élevée d'infections opportunistes et de décès dans le bras « traitement intermittent » que dans le bras « traitement continu » [13, 14]. Ces résultats sont probablement liés au fait que la valeur de 250 lymphocytes CD4/mm³ pour reprendre le traitement antirétroviral est trop basse. Ils empêchent pour le moment la mise en œuvre de cette stratégie de traitement antirétroviral intermittent guidé par les CD4 dans la pratique courante.

L'un des objectifs des traitements intermittents est de diminuer le risque de survenue des effets indésirables et toxiques du traitement. Cela n'a pas été clairement démontré dans le passé [61]. Dans l'essai SMART, la fréquence des complications métaboliques et cardiovasculaires n'était pas plus faible dans le bras « traitement intermittent » que dans le bras « traitement continu », ce qui met en question l'un des principaux objectifs du traitement intermittent [14].

Traitements intermittents à périodes prédéterminées

Les stratégies de traitements intermittents à périodes prédéterminées n'ont jusque-là pas montré de bénéfice immunologique ou virologique par rapport au traitement continu [61-63]. Dans l'essai WINDOW, une stratégie d'interruptions de 2 mois tous les 4 mois n'a pas entraîné plus d'échecs (chute des lymphocytes CD4 au-dessous de 300/mm³) que le traitement continu [64]. En revanche, dans l'essai PART, de méthodologie proche, la stratégie d'interruptions a entraîné plus d'échecs (non-maintien des lymphocytes CD4 au-dessus de 500/mm³) que le traitement continu. Dans les deux essais, le coût en lymphocytes CD4 est non négligeable (~155/mm³ et ~36/mm³). Ces stratégies ne semblent toutefois ni diminuer la fréquence des effets indésirables et toxiques, ni améliorer la qualité de vie des patients, et ils peuvent entraîner des syndromes de primo-infection et des thrombopénies pendant la période d'interruption [64, 65]. De plus, ils exposent au risque d'émergence de virus résistants [65] et pourraient augmenter le risque de transmission du VIH pendant les périodes d'interruption du traitement.

En dehors d'essais thérapeutiques, 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 (Ala).

Stratégies en cours de validation et/ou insuffisamment validées

Allègement d'une trithérapie avec l'IP par une monothérapie d'IP

Cette stratégie a également été évaluée à la fin des années 1990 avec un taux plus élevé d'échec virologique en phase de maintenance chez les patients qui étaient sous une monothérapie d'IP [58]. L'IP utilisé était toutefois l'indinavir non potentialisé. Plus récemment, des études pilotes ont évalué l'efficacité des stratégies de maintenance par des inhibiteurs de protéase potentialisés en monothérapie : indinavir/r, atazanavir/r et surtout lopinavir/r [66-69]. Cette stratégie est actuellement en cours d'évaluation sur un plus grand nombre de patients et à plus long terme dans des essais randomisés. Elle ne doit donc être pour le moment utilisée que dans le cadre d'essais cliniques (CIII). Sa place sera précisée au vu des résultats des études en cours.

Remplacement de l'IP par l'atazanavir/r

L'atazanavir offre l'intérêt de la simplicité de prise (1 prise par jour de 2 gélules, plus 100 mg de ritonavir) et semble avoir un faible impact sur les paramètres lipidiques. En contrepartie, il expose à une majoration des risques d'interactions médicamenteuses (avec le ténofovir, les anti-acides et antisécrétaires et les inducteurs enzymatiques, etc.). Un essai a montré une équivalence d'efficacité virologique de cette substitution par l'atazanavir potentialisé ou non par le ritonavir par rapport à la poursuite de l'IP [51]. Cette substitution permet de plus une amélioration significative des paramètres lipidiques. Le remplacement de l'IP en cours par l'atazanavir/r doit être mieux évalué. Il peut être utile en cas de troubles métaboliques et/ou de lipohypertrophie, ou si le patient demande un schéma d'une prise par jour (Blb)

Gestion des situations particulières

Interruptions de traitement

La règle générale est qu'il n'y a pas de bénéfice à espérer d'un arrêt du traitement antirétroviral chez un patient en succès thérapeutique. En effet, 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 (valeur la plus basse dans l'historique du patient) est plus bas. Il existe cependant deux types de situations où une interruption de traitement peut se discuter.

Chez les patients en succès d'un traitement antirétroviral entrepris à une époque où il était recommandé de débuter un traitement antirétroviral très tôt dans l'histoire naturelle de l'infection par le VIH (deuxième moitié des années 1990), un essai a montré récemment qu'il était possible d'interrompre de façon prolongée le traitement antirétroviral chez ces patients sans que les lymphocytes CD4 descendent au-dessous de $350/\text{mm}^3$ [70].

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

- rappeler les risques de l'interruption de traitement ;
- avoir un nadir de CD4 supérieur à $250/\text{mm}^3$ [71-75] (AIIa) ;
- prévoir une durée d'interruption la plus courte possible (AIII) ;
- réaliser une interruption de tout le traitement antirétroviral ;
- si le traitement antirétroviral utilisé comporte un INNTI, proposer son remplacement par un IP potentialisé avant l'interruption (AIII). Si cela ne peut être envisagé, l'INNTI doit être arrêté environ 2 semaines avant les INTI (AIII) ;
- programmer une surveillance des lymphocytes CD4 et prévoir une reprise de traitement dès que leur nombre devient inférieur à $350/\text{mm}^3$ [15] (AIII).

Dissociation immunovirologique

Chez les patients ayant une charge virale contrôlée avec une restauration immunitaire partielle (taux de lymphocytes CD4 < $200/\text{mm}^3$) malgré un traitement antirétroviral efficace depuis au moins 6 mois, l'utilisation de l'IL-2 est possible en France dans le cadre d'une ATU de cohorte. Des essais internationaux sont en cours pour préciser le bénéfice clinique de cette intervention (*voir Chapitre 15*).

PRISE EN CHARGE DES SITUATIONS D'ÉCHEC VIROLOGIQUE

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

Définitions

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

- la *non-réponse au traitement*, définie par une réduction de la charge virale plasmatique de moins de 1 log₁₀ copies/ml 1 mois après l'initiation du traitement ;
- l'*échec primaire*, défini par la persistance d'une charge virale plasmatique détectable (> 50 copies/ml) 6 mois après l'instauration du premier traitement ;
- l'*échec secondaire*, correspondant à un rebond de la charge virale plasmatique à plus de 50 copies/ml après une période de succès virologique, confirmé sur deux prélèvements consécutifs.

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

- un arrêt de traitement, qu'il soit lié ou non à une rupture d'observance ;
- un « blip » de la charge virale, qui correspond à une virémie transitoire de faible amplitude (détectation 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 retrouvant une charge virale inférieure à 50 copies/ml). Ce blip est le plus souvent expliqué par la sensibilité de la technique de détection mais peut aussi correspondre à un accident répliquatif ponctuel [76, 77]. 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 lymphocytes CD4 [77]. Hormis la vérification de la charge virale, un blip chez un patient en première ligne de traitement ne doit conduire à aucune autre intervention (BIIb).

Conséquences de l'échec virologique

En dehors de l'échec initial, situation particulière justifiant une démarche de prise en charge spécifique (*voir* plus loin), l'échec virologique, lorsqu'il perdure, expose au risque de progression et d'accumulation de mutations de résistance :

- une baisse des lymphocytes CD4 ou une inflexion de la pente d'évolution des lymphocytes CD4 sont observées chez les patients en échec virologique lorsque la charge virale est supérieure à 10 000 copies/ml. Lorsque la charge virale reste inférieure à 10 000 copies/ml, les lymphocytes CD4 restent stables ou continuent à augmenter, mais de manière significativement moins marquée que chez les patients en contrôle virologique prolongé [78-80]. Ainsi tout échec virologique prolongé, même modéré, compromet-il la restauration immunitaire ;
- une virémie intermittente (CV > 400 copies/ml) est associée à un risque accru d'échec virologique confirmé et à une inflexion de la pente d'augmentation des lymphocytes CD4 [81] ;
- des événements cliniques mineurs, en particulier des infections bactériennes respiratoires, mais aussi des infections bactériémiques et des candidoses muqueuses, surviennent avec une fréquence accrue lorsque les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 250-300/mm³ ;
- une charge virale supérieure à 400 copies/ml, de manière isolée, répétée ou permanente dans la période de 6 à 18 mois qui suit l'initiation d'un traitement antirétroviral actif est associée à une mortalité à 6 ans significativement plus élevée que celle des patients maintenant une charge virale inférieure à 400 copies/ml [82] ;
- en cas de réPLICATION virale persistante sous traitement, et indépendamment du niveau de la charge virale, on observe une accumulation de mutations de résistance, exposant au risque de moindre efficacité du traitement de l'échec du fait d'une diminution progressive du nombre de molécules actives [83, 84]. Il existe également un risque de compartimentalisation du virus résistant dans les sanctuaires que représentent la sphère génitale et le système nerveux central [85].

L'ensemble de ces éléments plaide pour une intervention thérapeutique systématique en cas d'échec virologique, lorsque la charge virale est supérieure à 500 copies/ml (AIII). On ne dispose cependant pas de données pour recommander une attitude aussi systématisée dans les situations d'échec « modéré » (charge virale comprise entre 50 et 500 copies/ml).

Analyse de l'échec virologique

L'analyse d'une situation d'échec virologique doit comporter :

- une évaluation de l'observance ;
- la recherche d'effets indésirables, notamment des troubles digestifs, une asthénie, des modifications corporelles, fréquemment associés à une rupture d'observance [86] ;
- la recherche d'un syndrome dépressif, d'un alcoolisme, de conditions sociales précaires, de troubles des fonctions cognitives, facteurs associés à des difficultés d'observance [87] ;
- la vérification du respect (bonne compréhension) des doses, des horaires et des rythmes de prise des antirétroviraux, notamment le respect des horaires de prise par rapport aux repas pour les antirétroviraux qui le nécessitent ;
- 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 ;
- un dosage plasmatique des concentrations résiduelles d'INNTI et/ou d'IP, surtout si l'on évoque un défaut d'observance, une interaction médicamenteuse ou une intolérance.

En dehors de la situation de non-réponse primaire à un premier traitement, un test génotypique de résistance doit être réalisé lorsqu'un changement de traitement est envisagé. Le test génotypique est habituellement réalisable lorsque la charge virale est supérieure à 500-1 000 copies/ml, pour permettre la détection des résistances sélectionnées par le traitement en cours. Il doit être interprété selon les recommandations du groupe AC11 de l'ANRS (algorithme d'interprétation actualisé 1 à 2 fois par an, accessible sur <http://www.hivfrench-resistance.org>). Ce test génotypique de résistance est un élément essentiel pour guider le choix du nouveau traitement.

Il n'y a pas d'indication à réaliser un test phénotypique de résistance, quels que soient la méthodologie ou le système d'interprétation proposé (AIII).

Changement de traitement

Principes généraux

Afin de choisir de manière optimale la nouvelle association d'antirétroviraux, il convient dans tous les cas de tenir compte :

- de l'historique complet des antirétroviraux pris par le patient depuis le premier traitement ;
- des données de tolérance, en veillant à ne pas réintroduire un médicament ayant provoqué des effets indésirables graves (par exemple, réaction d'hypersensibilité à l'abacavir, anémie sévère sous zidovudine, neuropathie ou pancréatite sous didanosine) ;
- des résultats du test génotypique de résistance réalisé sous le traitement ayant entraîné l'échec virologique et interprété selon l'algorithme de l'AC11 de l'ANRS ;
- des données de l'ensemble des génotypes de résistance réalisés chez le patient. Il existe en effet un archivage cellulaire des mutations de résistance, avec un risque de réapparition rapide de certaines mutations de résistance (en particulier M184V et mutations de résistance aux INNTI), en cas d'administration d'un traitement suboptimal. Si un patient a un historique d'échec virologique sous un traitement comportant un INNTI, il faut considérer qu'il existe une résistance à l'efavirenz et la névirapine, même si l'on ne dispose pas des résultats d'un test génotypique de résistance. Il peut parfois être utile de demander la réalisation, sur un (des) échantillon(s) de plasma stocké(s), d'un test génotypique de résistance et de dosages pharmacologiques, surtout pour les IP, éventuellement pour les INNTI ;

– du niveau de la charge virale plasmatique. L'attitude pratique devant une charge virale confirmée et persistante entre 50 et 500 copies/ml ne peut être systématisée, en l'absence de données.

Conduite à tenir selon la situation

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

– que le schéma prescrit est optimal (absence de mutations de résistance sur le test de résistance génotypique préthérapeutique) ;

– l'absence de troubles d'absorption ou d'interférence pharmacologique, notamment médicamenteuse, en s'aidant des dosages des antirétroviraux. Un ajustement des doses et/ou une adaptation et/ou une modification des traitements associés, avec contrôle par de nouveaux dosages, peuvent s'avérer utiles.

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

Si le test génotypique n'est pas réalisable en raison d'une charge virale comprise entre 50 et 500 copies/ml

Si le schéma antirétroviral contient un INNTI, il paraît préférable de le modifier pour un schéma avec IP/r. Dans tous les cas, une évaluation et une optimisation de l'observance et des dosages pharmacologiques sont souhaitables.

Une surveillance rapprochée de la charge virale est recommandée, avec réalisation d'un génotype lorsque la charge virale est supérieure à 500 copies/ml, pour guider alors la modification du traitement en cours.

En l'absence de mutation(s) de résistance sur le test génotypique

Il s'agit avant tout d'un défaut d'observance, nécessitant, après analyse des causes d'inobservance, un travail d'éducation thérapeutique et d'aide à l'observance. Il faut insister particulièrement sur la prise en charge d'un syndrome dépressif, d'un alcoolisme et sur la prise en charge psychosociale. Un changement de traitement ne constitue pas la réponse la plus appropriée dans ces situations d'inobservance [80]. Un schéma simplifié peut théoriquement aider à faciliter l'observance, mais ne doit s'envisager qu'après avoir pris en compte toutes les autres raisons de mauvaise observance et mis en place les aides ou mesures correctrices possibles. En présence d'effets indésirables, une modification de traitement pour un schéma mieux toléré peut améliorer l'observance.

Si les dosages plasmatiques montrent des concentrations insuffisantes, après correction d'un défaut d'observance (*voir* plus haut), on peut soit optimiser les doses, après avoir vérifié et/ou éliminé des interactions alimentaires et/ou médicamenteuses, soit changer de médicament, de préférence au sein de la même classe.

Après avoir exclu ou corrigé un défaut d'observance et un sous-dosage, une intensification thérapeutique peut être discutée lorsque la charge virale est inférieure à 5 000 copies/ml, une telle stratégie ayant démontré une certaine efficacité avec l'abacavir [88], le ténofovir [89, 90] ou l'efavirenz [91]. Une telle intensification thérapeutique semble également licite, selon les mêmes critères de charge virale, lorsque le génotype met en évidence seulement la mutation M184V. Dans les autres cas, l'intensification thérapeutique reste mal évaluée et ne peut être recommandée. En pratique, les situations où une intensification thérapeutique peut se discuter sont limitées. Lorsqu'une telle stratégie est mise en œuvre, un contrôle rapide (à 1 et 3 mois) de la charge virale est nécessaire pour vérifier son efficacité.

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.

En présence de mutation(s) de résistance sur le génotype actuel

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

- ensemble des tests génotypiques de résistance disponibles (actuel et antérieurs) ;
- historique du traitement antirétroviral ;
- tolérance et toxicité des différents antirétroviraux reçus ;
- charge virale plasmatique et nombre de lymphocytes CD4.

Afin de choisir au mieux le nouveau traitement dans le but d'obtenir une charge virale plasmatique indéetectable, il convient de tenir compte de l'ensemble des mutations de résistance, sur l'ensemble des génotypes disponibles, y compris les mutations non mises en évidence sur le dernier génotype (*voir plus haut*).

Un staff multidisciplinaire associant au moins clinicien(s), virologue(s) et pharmacologue(s) est souhaitable pour faciliter l'orientation du nouveau traitement et les modalités du suivi ultérieur (dosages notamment). La réalisation d'interruptions thérapeutiques n'est pas recommandée, quelle que soit la situation immunovirologique [92, 93].

- La situation optimale est celle où l'on peut disposer d'au moins trois médicaments encore actifs [94-97]. Le nouveau schéma thérapeutique comportera en règle générale un IP/r sélectionné au vu du génotype actuel et des antériorités thérapeutiques et génotypiques.

Lorsqu'il reste 2 INTI actifs, leur association préférentiellement avec un IP/r actif, ou avec un INNTI chez les patients naïfs d'INNTI, est recommandée [95-99], en respectant les contre-indications concernant les associations d'INTI. Il convient de rappeler qu'un schéma avec INNTI expose à un risque d'émergence rapide de résistance de classe si la trithérapie n'est pas suffisamment puissante. Les nouveaux IP potentialisés par le ritonavir (tipranavir/r, darunavir/r) doivent être privilégiés lorsque le génotype indique une résistance certaine ou possible aux autres IP/r et une absence de résistance à l'un et/ou l'autre de ces nouveaux IP/r [98, 99].

Lorsqu'il n'est pas possible de proposer 2 INTI pleinement actifs, les associations à privilégier sont l'association d'un IP/r actif, d'enfuvirtide (ou d'INNTI chez les patients naïfs d'INNTI) et d'autre(s) antirétroviral(aux). Dans ces différentes situations, une charge virale indéetectable (< 50 copies/ml) est obtenue chez au moins 50 p. 100 des patients [95-99].

La probabilité d'obtenir une charge virale indéetectable est d'autant plus importante que le schéma associant enfuvirtide et IP/r actif est administré alors que l'antériorité thérapeutique est moindre, le taux de lymphocytes CD4 supérieur à 100/mm³, la charge virale inférieure à 100 000 copies/ml et qu'il existe d'autres antirétroviraux actifs.

- Si deux molécules théoriquement actives restent disponibles, un schéma thérapeutique comportant l'association de 1 IP/r + enfuvirtide ou de 1 IP/r + INNTI (chez les patients naïfs d'INNTI) peut permettre d'obtenir une charge virale plasmatique indéetectable avec un taux de succès élevé.

Il est recommandé, dans ces situations, de contrôler précocement (J15) les concentrations résiduelles d'IP ou d'INNTI en visant les niveaux hauts des concentrations cibles pour les IP.

L'utilisation de deux IP/r actifs peut également être discutée, en adaptant a priori les dosages en fonction des données disponibles et en proscrivant certaines associations (tipranavir avec saquinavir/r, atazanavir/r et indinavir/r). Toutefois, il n'existe actuellement aucune étude démontrant la supériorité de deux IP/r actifs sur un seul IP/r actif (AIII). Il paraît en pratique préférable de privilégier l'utilisation de manière optimisée de l'IP/r qui semble le plus approprié au vu des données génotypiques, en augmentant éventuellement les doses de l'IP et/ou du ritonavir, sous couvert des dosages pharmacologiques et d'une

expertise pharmacologique. Cette approche, qui repose sur la notion de barrière génétique élevée vis-à-vis de la résistance des IP/r et sur le concept de quotient inhibiteur génotypique (GIQ, voir Chapitre 9), devrait permettre de maintenir, pour un niveau de résistance (nombre de mutations) à un IP/r, une activité antivirale par l'augmentation des concentrations plasmatiques de cet IP, dans la limite de la tolérabilité [100, 101]. La validité de cette approche a été confirmée dans des études cliniques avec l'amprénavir, le fosamprénavir, le lopinavir, le saquinavir, l'atazanavir et le tipranavir [102-105] (voir Chapitre 9).

Dans ce type de situation, il existe le plus souvent une multirésistance aux INTI disponibles :

– lorsque le génotype montre la mutation M184V, le maintien de la lamivudine ou de l'emtricitabine dans la nouvelle association thérapeutique peut entraîner une réduction de la capacité réplicative et maintenir une activité antivirale résiduelle [106, 107], dont les conséquences cliniques restent discutées ;

– en cas de multirésistance aux INTI (M184V + ≥ 4 TAM), le maintien d'un ou de plusieurs INTI (lamivudine ou emtricitabine, associé à abacavir ou ténofovir et/ou zidovudine) pourrait également apporter un bénéfice [106, 108].

Dans tous les cas, les associations d'INTI contre-indiquées en première ligne, telles que stavudine-didanosine ou ténofovir-didanosine, doivent être évitées au maximum.

- Si l'évaluation amène à considérer qu'aucun ou au maximum un médicament est actif, il paraît dans la majorité des cas préférable d'éviter d'utiliser la seule molécule active restante, même si elle appartient à une classe non encore utilisée.

Le recours à une « consultation spécialisée de prise en charge de l'échec » est souhaitable, de même que l'inclusion du patient, éventuellement en le référant à un centre de référence, dans les essais thérapeutiques des nouvelles molécules ou des molécules de nouvelle classe.

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

Si le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm³, 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 associer. 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 réplicative (lamivudine, emtricitabine, didanosine) [107, 109]. 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). Chez ces patients, le maintien d'une CV inférieure à 10 000 copies/ml est associé à un moindre risque de progression ou de décès, ou de chute des lymphocytes CD4 [110].

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

Il convient dans tous les cas de mettre en balance, d'un côté, le bénéfice même marginal du maintien d'un traitement antirétroviral non optimal, qui permet de limiter la réplication et de diminuer la capacité réplicative, 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.

L'amélioration des connaissances et l'utilisation de l'arsenal thérapeutique disponible en 2006, ainsi qu'une meilleure gestion des premiers échecs doivent conduire à limiter considérablement ces situations de multi-échecs virologiques dans l'avenir. Le tableau 4-VII résume les points importants de la stratégie de prise en charge des échecs virologiques.

Tableau 4-VII Résumé des stratégies thérapeutiques proposées face à un échec virologique

Échec virologique et/ou résistance à	Traitements habituellement recommandés
INTI et INNTI	2 INTI (choisis sur génotype) + IP/r (absence d'essais cliniques)
INTI et IP/r	<p><i>Choix préférentiels</i></p> <p>2 INTI (choisis sur génotype) + [ATV/r ou FPV/r ou LPV/r], selon génotype [111, 112]</p> <p>2 INTI (choisis sur génotype) + INNTI (à condition que les 2 INTI choisis soient « pleinement actifs »)</p> <p><i>Alternative (surtout au-delà du 2^e échec)</i></p> <p>2 INTI (choisis sur génotype) + [LPV/r ou FPV/r] + INNTI (nécessité de dosage pharmacologique)</p>
INTI et INNTI et IP/r	<p>Enfuvirtide + IP/r ± INTI (selon génotypes actuel et antérieurs et historique)</p> <p><i>Choix IP/r : IP/r actif selon le résultat du génotype de résistance ; surtout TPV/r ou DRV/r si résistance certaine ou possible aux autres IP/r</i></p>

MÉDICAMENTS ANTIRÉTROVIRAUX EN ATU ET EN DÉVELOPPEMENT EN 2006

Molécules disponibles dans le cadre d'une ATU

Le darunavir (*TMC 114*) est utilisé chez l'adulte à la posologie de 2 comprimés à 300 mg 2 fois par jour en association avec du ritonavir (100 mg 2 fois par jour). Ce nouvel inhibiteur de protéase reste actif sur des souches virales résistantes aux molécules disponibles de la même classe.

Molécules en développement clinique

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

L'étravirine (*TMC 125*) et la rilpivirine (*TMC 278*) ont, par rapport aux INNTI actuellement disponibles, une barrière génétique à la résistance augmentée et resteraient actives sur des souches présentant des mutations de résistance aux INNTI. L'étravirine est évaluée en phase III et dans certains cas en association avec le darunavir. La rilpivirine est en phase II et susceptible d'être administrée en une prise quotidienne.

Inhibiteurs de protéase

Le brécanavir (*GW 640385*) est un inhibiteur de protéase actif *in vitro* sur des souches virales résistantes à d'autres inhibiteurs de protéase. Il est développé en administration biquotidienne avec du ritonavir.

Inhibiteurs d'entrée

Inhibiteur de l'attachement de la gp120 au récepteur CD4

Le *TNX-355* est un anticorps monoclonal anti-CD4. Son administration en perfusions toutes les semaines ou deux semaines a permis d'obtenir une réduction complémentaire de charge virale de l'ordre de 0,8 log.

Inhibiteurs du CCR5

L'action au niveau d'un récepteur cellulaire génère potentiellement un risque de perturbation de phénomènes physiologiques et d'une modification de tropisme avec usage d'un autre récepteur. Trois molécules anti-CCR5 ont dépassé les phases cliniques précoce. Le développement de l'*apalaviroc* a été interrompu pour hépatotoxicité. Le développement du *vicriviroc* est suspendu en raison d'échecs virologiques constatés à des posologies faibles dans un essai chez des patients naïfs et de la survenue de certaines néoplasies. Le *mara-viroc* reste en développement en mai 2006 dans plusieurs essais de phase III.

Inhibiteurs de l'intégrase

Les deux inhibiteurs d'intégrase les plus avancés en développement clinique sont le *MK-0518* et le *GS-9137*. Leur puissance antirétrovirale est remarquable avec une réduction de la charge virale proche de 2 log en monothérapie brève. Le *MK-0518* subit une glucuronidation alors que le *GS-9137* est métabolisé par le cytochrome P450 et voit donc son exposition fortement augmentée par le ritonavir. Le *MK-0518* est en phase III. Peu de données sont disponibles sur la résistance et la tolérance à long terme de cette nouvelle classe.

Inhibiteurs de la maturation

Le *PA-457* est le premier composé de cette classe en développement clinique. Ce dérivé de l'acide bétulinique stoppe la maturation de la capsid virale en bloquant la conversion du précurseur de la capsid (p25) en protéine de la capsid mature (p24), ce qui aboutit à la libération de particules virales immatures non infectieuses. La diminution de la charge virale en monothérapie à 200 mg/j est de l'ordre de 1 log.

Points forts

- La mise en route d'un traitement antirétroviral doit être préparée par un travail multidisciplinaire pour optimiser l'adhésion au traitement (AIII).
- L'objectif du traitement antirétroviral est d'atteindre et de maintenir une charge virale indétectable (< 50 copies/ml) et un chiffre de lymphocytes CD4 supérieur à 500/mm³ (A).
- Il n'y a pas de bénéfice à arrêter un traitement antirétroviral. Chez un patient en succès thérapeutique, 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 (Ala).
- La persistance d'une réPLICATION VIRALE (charge virale > 500 copies/ml) SOUS TRAITEMENT EXPOSE AU RISQUE D'ACCUMULATION DE MUTATIONS DE RÉSISTANCE, CE QUI DIMINUE LES CHANCES D'EFFICACITÉ DU TRAITEMENT ULTÉRIEUR (Allb) ET A UN IMPACT NÉGATIF SUR LES LYMPHOCYTES CD4 (Ala).
- Les situations d'échec virologique doivent faire l'objet de discussions pluridisciplinaires (AIII). L'avis d'une équipe expérimentée VIH est indispensable dans les situations où les options thérapeutiques apparaissent limitées (AIII).

Le groupe d'expert recommande :

- *en ce qui concerne le premier traitement antirétroviral :*
 - *chez les patients symptomatiques (infection opportuniste majeure, autre affection de la catégorie C ou symptômes marqués ou récidivants de la catégorie B de la classification CDC 1993), de débuter un traitement antirétroviral le plus rapidement possible en tenant compte du traitement de l'infection opportuniste et des interactions éventuelles (Ala) ;*

- chez les patients asymptomatiques ayant moins de 200 lymphocytes CD4/mm³, de débuter un traitement antirétroviral sans délai (Ala) ;
 - chez les patients asymptomatiques ayant plus de 200 lymphocytes CD4/mm³ : a) d'envisager le traitement antirétroviral dès que le taux de lymphocytes CD4 devient inférieur à 350/mm³ (Alla) ; b) en général, de ne pas introduire de traitement antirétroviral chez les patients ayant un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 350/mm³, sauf en cas de charge virale supérieure à 100 000 copies/ml (Alla) ;
 - de recourir à l'un des deux schémas de trithérapie suivants : 2 INTI + 1 IP/r ou 2 INTI + 1 INNTI (Ala). En ce qui concerne les trithérapies avec IP/r : (abacavir ou ténofovir ou zidovudine) + (emtricitabine ou lamivudine) + (fosamprénavir/r ou lopinavir/r ou saquinavir/r) (Ala). En ce qui concerne les trithérapies avec INNTI : (abacavir ou didanosine ou ténofovir ou zidovudine) + (emtricitabine ou lamivudine) + efavirenz (Ala) ;
- en ce qui concerne la gestion d'un premier traitement efficace :
- de n'envisager un changement de traitement que lorsque la charge virale est inférieure à 50 copies/ml depuis au moins 6 mois (Alll) et de ne pas incorporer dans un traitement de substitution, de médicament connu pour avoir déjà entraîné un effet indésirable ou vis-à-vis duquel une résistance est documentée (Ala) ;
 - si la simplification d'une première trithérapie avec IP efficace est souhaitée pour des raisons de tolérance et/ou d'observance : a) d'envisager une association de 2 INTI + 1 INNTI, active sur le plan virologique et susceptible d'améliorer les paramètres lipidiques (Ala) ; b) de ne pas utiliser une association de 3 INTI chez des patients ayant des antécédents d'échec à des traitements comprenant des INTI (Ala). Cela ne peut être envisagé, au cas par cas, que chez des patients n'ayant jamais eu d'échec thérapeutique antérieur, lorsque les avantages escomptés semblent l'emporter sur le risque de moindre puissance antirétrovirale (Bla) ; c) de ne pas utiliser l'association de 1 INNTI + 1 IP chez des patients n'ayant pas d'effet indésirable du traitement en cours (Ala) ;
 - de ne pas avoir recours aux traitements intermittents, qu'ils soient à durée fixe ou guidés par les lymphocytes CD4, en dehors du cadre d'essais thérapeutiques (Ala) ;
- en ce qui concerne les situations d'échec virologique :
- quelle que soit la situation d'échec (première ligne, lignes ultérieures, y compris après multi-échecs), de viser l'objectif d'atteindre et de maintenir une charge virale plasmatique inférieure à 50 copies/ml (Alll) ;
 - d'analyser l'échec virologique en évaluant la situation clinique, le niveau des lymphocytes CD4 et de la charge virale plasmatique, l'observance, la tolérance et les interactions médicamenteuses possibles (Alll) ;
 - de prendre en compte, pour optimiser le choix du nouveau traitement antirétroviral, l'ensemble de l'historique thérapeutique et de réaliser un test génotypique sous traitement (Alla). Les résultats d'éventuels tests antérieurs (Alll) et, lorsqu'ils sont disponibles, de dosages pharmacologiques seront également pris en compte (BIII) ;
 - en l'absence de mutations de résistance sous traitement, d'évaluer et d'optimiser en priorité l'observance, en s'aidant des dosages pharmacologiques (BIII) ;
 - d'associer au moins deux nouveaux médicaments actifs, dont idéalement l'un appartenant à une classe thérapeutique non encore utilisée (Alla) ;

- dans les situations de multi-échecs et/ou de résistance aux trois principales classes (INTI, INNTI, IP), d'associer un IP/r actif et l'enfuvirtide, option thérapeutique optimale pour obtenir une charge virale inférieure à 50 copies/ml (Ala) ;
- lorsqu'au plus un médicament reste actif et que le nombre de lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm³, de tenter d'optimiser le traitement avec les médicaments en cours ou déjà utilisés, en augmentant notamment les doses d'IP et/ou de ritonavir et en s'aidant de dosages pharmacologiques (AlII) ;
- de ne pas faire d'interruption thérapeutique, pour quelque durée que ce soit (Ala).

BIBLIOGRAPHIE

1. YAMASHITA TE, PHAIR JP, MUÑOZ A et al. Immunologic and virologic response to highly active anti-retroviral therapy in the Multicenter AIDS Cohort Study. AIDS, 2001, 15 : 735-746.
2. MOORE RD, KERULY JC, GEBO KA, LUCAS GM. An improvement in virologic response to highly active antiretroviral therapy in clinical practice from 1996 through 2002. J Acquir Immune Defic Syndr, 2005, 39 : 195-198.
3. GARCIA F, DE LAZZARI E, PLANA M et al. Long-term CD4+ T-cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4+ T-cell count. J Acquir Immune Defic Syndr, 2004, 36 : 702-713.
4. HAMMER SM, SQUIRES KE, HUGHES MD et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. N Engl J Med, 1997, 337 : 725-733.
5. CAMERON DW, HEATH-CHIOZZI M, DANNER S et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. Lancet, 1998, 351 : 543-549.
6. EGGER M, MAY M, CHÈNE G et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy : a collaborative analysis of prospective studies. Lancet, 2002, 360 : 119-129.
7. CHÈNE G, STERNE JA, MAY M et al. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy : analysis of prospective studies. Lancet, 2003, 362 : 679-686.
8. HOGG RS, YIP B, CHAN KJ et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. JAMA, 2001, 286 : 2568-2577.
9. WOOD E, HOGG RS, YIP B et al. Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0. 200 to 0. 350 × 10(9) cells/L. Ann Intern Med, 2003, 139 : 810-816.
10. LEPRI AC, MILLER V, PHILLIPS AN et al. The virological response to highly active antiretroviral therapy over the first 24 weeks of therapy according to the pre-therapy viral load and the weeks 4-8 viral load. AIDS, 2001, 15 : 47-54.
11. STERLING TR, CHAISSON RE, MOORE RD. HIV-1 RNA, CD4 T-lymphocytes, and clinical response to highly active antiretroviral therapy. AIDS, 2001, 15 : 2251-2257.
12. PHILLIPS AN, LEPRI AC, LAMPE F et al. When should antiretroviral therapy be started for HIV infection ? Interpreting the evidence from observational studies. AIDS, 2003, 17 : 1863-1869.
13. DANIEL C, MOH R, SORHO S et al. The CD4-guided strategy arm stopped in a randomized structured treatment interruption trial in West-African adults : ANRS 1269 Trivacan Trial. 13th CROI, Denver, 2006, abstract n° 105LB.
14. EL-SADR W, NEATON JD. Episodic CD4-guided use of ART is inferior to continuous therapy : results of the SMART study. 13th CROI, Denver, 2006, abstract n° 106 LB.
15. ANANWORANICH J, GAYET-AGERON A, LE BRAZ M et al. CD4-guided scheduled treatments interruptions compared to continuous therapy : results of the Staccato trial. 13th CROI, Denver, 2006, abstract n° 102.

16. STERNE JA, HERNAN MA, LEDERGERBER B et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death : a prospective cohort study. Lancet, 2005, 366 : 378-384.
17. PHAIR JP, MELLORS JW, DETELS R et al. Virologic and immunologic values allowing safe deferral of antiretroviral therapy. AIDS, 2002, 16 : 2455-2459.
18. 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 : 1421-1425.
19. MOORE D, HOGG R, YIP B et al. Baseline CD4 percentage is predictive of survival in patients starting antiretroviral therapy, including those with CD4 cell counts between 200 and 350 cells/mL. 12th CROI, Boston, 2005, abstract # 589.
20. GEBREKRISTOS HT, MLISANA KP, KARIM QA. Patients' readiness to start highly active antiretroviral treatment for HIV. Br Med J, 2005, 331 : 772-775.
21. ANASTOS K, BARRON Y, COHEN MH et al. The prognostic importance of changes in CD4+ cell count and HIV-1 RNA level in women after initiating highly active antiretroviral therapy. Ann Intern Med, 2004, 140 : 256-264.
22. CARRIERI MP, RAFFI F, LEWDEN C et al. Impact of early versus late adherence to highly active anti-retroviral therapy on immuno-virological response : a 3-year follow-up study. Antivir Ther, 2003, 8 : 585-594.
23. PARSONS JT, ROSOF E, PUNZALAN JC, DI MARIA L. Integration of motivational interviewing and cognitive behavioral therapy to improve HIV medication adherence and reduce substance use among HIV-positive men and women : results of a pilot project. AIDS Patient Care STDS, 2005, 19 : 31-39.
24. COTE JK, GODIN G. Efficacy of interventions in improving adherence to antiretroviral therapy. Int J STD AIDS, 2005, 16 : 335-343.
25. STASZEWSKI S, MORALES-RAMIREZ J, TASHIMA KT et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 team. N Engl J Med, 1999, 341 : 1865-1873.
26. ROBBINS GK, DE GRUTTOLA V, SHAFER RW et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. N Engl J Med, 2003, 349 : 2293-2303.
27. PODZAMCZER D, FERRER E, CONSIGLIO E et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naive patients (the Combine study). Antivir Ther, 2002, 7 : 81-90.
28. VAN LETH F, PHANUPHAK P, RUXRUNGTHAM K et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine : a randomised open-label trial, the 2NN study. Lancet, 2004, 363 : 1253-1263.
29. VAN LETH F, ANDREWS S, GRINSSTEJN B et al. The effect of baseline CD4 cell count and HIV-1 viral load on the efficacy and safety of nevirapine or efavirenz-based first-line HAART. AIDS, 2005, 19 : 463-471.
30. STORFER S, LEITH J, PILIERO P et al. Analysis of hepatic events within the 2NN study : controlling for ethnicity and CD4+ count at initiation of nevirapine therapy. 10th European AIDS Conference (EACS), Dublin, 2005, abstract n° PE 9. 6/2.
31. WALMSLEY S, BERNSTEIN B, KING M et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. N Engl J Med, 2002, 346 : 2039-2046.
32. GATHE JC, IVE P, WOOD R et al. SOLO : 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir /ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients. AIDS, 2004, 18 : 1529-1537.
33. SANNE I, PILIERO P, SQUIRES K et al. Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (AI424-007) : a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naïve subjects. J Acquir Immune Defic Syndr, 2003, 32 : 18-29.
34. MURPHY RL, SANNE I, CAHN P et al. Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naïve subjects : 48-week results. AIDS, 2003, 17 : 2603-2614.
35. MALAN N, KRANTZ E, DAVID N et al. Efficacy and safety of atazanavir-based therapy in antiretroviral naïve HIV-1 infected subjects, both with and without ritonavir : 48-week results from AI424-089. 13th CROI, Denver, 2006, abstract 107LB.
36. GALLANT JE, STASZEWSKI S, POZNIAK AL et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients : a 3-year randomized trial. JAMA, 2004, 292 : 191-201.
37. GALLANT JE, DE JESUS E, ARRIBAS JR et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. N Engl J Med, 2006, 354 : 251-260.

38. SAAG MS, CAHN P, RAFFI F et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients : a randomized trial. *JAMA*, 2004, **292** : 180-189.
39. MOLINA JM, FERCHAL F, RANCINAN C et al. Once-daily combination therapy with emtricitabine, didanosine, and efavirenz in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis*, 2000, **182** : 599-602.
40. DE JESUS E, HERRERA G, TEOFILO E et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *Clin Infect Dis*, 2004, **39** : 1038-1146.
41. MOYLE GJ, DE JESUS E, CAHN P et al. Abacavir once or twice daily combined with once-daily lamivudine and efavirenz for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults : results of the Ziagen Once Daily in Antiretroviral Combination Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, **38** : 417-425.
42. VIBHAGOOL A, CAHN P, SCHECHTER M et al. Triple nucleoside treatment with abacavir plus the lamivudine/zidovudine combination tablet (COM) compared to indinavir/COM in antiretroviral therapy-naïve adults : results of a 48-week open-label, equivalence trial (CNA3014). *Curr Med Res Opin*, 2004, **20** : 1103-1114.
43. STASZEWSKI S, KEISER P, MONTANER J et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults : a randomized equivalence trial. *JAMA*, 2001, **285** : 1155-1163.
44. GULICK RM, RIBAUDO HJ, SHIKUMA CM et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 2004, **350** : 1850-1861.
45. POLIS MA, SIDOROV IA, YODER C et al. Correlation between reduction in plasma HIV-1 RNA concentration 1 week after start of antiretroviral treatment and longer-term efficacy. *Lancet*, 2001, **358** : 1760-1765.
46. MARKOWITZ M, HILL-ZABALA C, LANG J et al. Induction with abacavir/lamivudine/zidovudine plus efavirenz for 48 weeks followed by 48-week maintenance with abacavir/lamivudine/zidovudine alone in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, **39**, 257-264.
47. ORKIN C, STEBBING J, NELSON M et al. A randomized study comparing a three- and four-drug HAART regimen in first-line therapy (QUAD study). *J Antimicrob Chemother*, 2005, **55** : 246-251.
48. ALLAVENA C, FERRE V, BRUNET-FRANCOIS C et al. Efficacy and tolerability of a nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing combination of lopinavir/ritonavir and efavirenz in HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, **39** : 300-306.
49. DUVIVIER C, GHOSH J, ASSOUMOU L et al. Lower rate of virological suppression in naïve patients initiating HAART with NRTI-sparing regimen compared to standard NRTI-containing regimen : results from Hippocampe-ANRS 121 trial. 10th EACS, Dublin, 2005, abstract PS1/3.
50. 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. *HIV Med*, 2005, **6** : 353-359.
51. CALZA L, MANFREDI R, COLANGELI V et al. Substitution of nevirapine or efavirenz for protease inhibitor versus lipid-lowering therapy for the management of dyslipidaemia. *AIDS*, 2005, **19** : 1051-1058.
52. MOLINA JM, JOURNOT V, MORAND-JOUBERT et al. Simplification therapy with once-daily emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-1-infected adults with viral suppression receiving a protease inhibitor-based regimen : a randomized trial. *J Infect Dis*, 2005, **191** : 830-839.
53. CLUMECK N, GOEBEL F, ROZENBAUM W et al. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. *AIDS*, 2001, **15** : 1517-1526.
54. BUCHER HC, KOFLER A, NUESCH R et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of simplified versus continued protease inhibitor-based antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients. *AIDS*, 2003, **17** : 2451-2459.
55. BONJOCH A, PAREDES R, GALVEZ J et al. Antiretroviral treatment simplification with 3 NRTIs or 2 NRTIs plus nevirapine in HIV-1-infected patients treated with successful first-line HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, **39** : 313-316.
56. OPRAVIL M, HIRSCHL B, LAZZARIN A et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*, 2002, **185** : 1251-1260.
57. MARTINEZ E, ARNAIZ JA, PODZAMCZER D et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 2003, **349** : 1036-1046.

58. HAVLIR DV, MARSCHNER IC, HIRSCH MS et al. Maintenance antiretroviral therapies in HIV infected patients with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy. AIDS Clinical Trials Group Study 343 Team. *N Engl J Med*, 1998, *339* : 1261-1268.
59. PIALOUD G, RAFFI F, BRUN-VEZINET F et al. A randomized trial of three maintenance regimens given after three months of induction therapy with zidovudine, lamivudine, and indinavir in previously untreated HIV-1-infected patients. Trilege (Agence nationale de recherches sur le Sida 072) Study Team. *N Engl J Med*, 1998, *339* : 1269-1276.
60. FISCHL MA, BASSETT R, COLLIER AC et al. Randomized, controlled trial of lopinavir/ritonavir + efavirenz vs efavirenz + 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors following a first suppressive 3- or 4-drug regimen in advanced HIV disease. 12th CROI, Boston, 2005, abstract n° 162.
61. PAI NP, TULSKY JP, LAWRENCE J et al. Structured treatment interruptions (STI) in chronic suppressed HIV infection in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2005, CD005482.
62. FAGARD C, OXENIUS A, GUNTHER H et al. A prospective trial of structured treatment interruptions in human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med*, 2003, *163* : 1220-1226.
63. FISCHER M, HAFNER R, SCHNEIDER C et al. HIV RNA in plasma rebounds within days during structured treatment interruptions. *AIDS*, 2003, *17* : 195-199.
64. MARCHOU B, TANGRE P, CHARREAU I et al. Structured treatment interruptions in HIV-infected patients with high CD4 cell counts and virologic suppression : results of a prospective, randomized, open-label trial (Window-ANRS 106). 13th CROI, Denver, 2006, abstract n° 104.
65. PALMISANO L, GIULIANO M, BUCCARDINI R et al. Final results of a randomized, controlled trial of structured treatment interruptions vs continuous HAART in chronic HIV-infected subjects with persistent suppression of viral replication. 13th CROI, Denver, 2006, abstract n° 102.
66. ARRIBAS JR, PULIDO F, DELGADO R et al. Lopinavir/ritonavir as single-drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression : 48-week results of a randomized, controlled, open-label, proof-of-concept pilot clinical trial (OK study). *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, *40* : 280-287.
67. KAHLETT C, HUPFER M, WAGELS T et al. Ritonavir boosted indinavir treatment as a simplified maintenance "mono"-therapy for HIV infection. *AIDS*, 2004, *18* : 955-957.
68. CAMPO RE, LALANNE R, TANNER TJ et al. Lopinavir/ritonavir maintenance monotherapy after successful viral suppression with standard highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients. *AIDS*, 2005, *19* : 447-449.
69. SWINDELLS S, WILKIN T, DiRienzo G et al. A prospective, open-label, pilot trial of regimen simplification to atazanavir/ritonavir alone as maintenance antiretroviral therapy after sustained virologic suppression (ACTG 5201). 13th CROI, Denver, 2006, abstract 108LB.
70. PIKETTY C, WEISS L, BACHIR-CHERIF S et al. Time to HAART resume after structured treatment interruption is strongly associated with HIV DNA level in PBMC at interruption : results of the ANRS 116 SALTO trial. 16th International AIDS Conference, Toronto Canada, 2006.
71. MAGGIOLI F, RIPAMONTI D, GREGIS G et al. Effect of prolonged discontinuation of successful anti-retroviral therapy on CD4 T cells : a controlled, prospective trial. *AIDS*, 2004, *18* : 439-446.
72. BOSCH A, TINELLI C, ORTOLANI P et al. CD4+ cell-count-guided treatment interruptions in chronic HIV-infected patients with good response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2004, *18* : 2381-2389.
73. MUSSINI C, BEDINI A, BORGHI V et al. CD4 cell-monitored treatment interruption in patients with a CD4 cell count > 500 × 10⁶ cells/l. *AIDS*, 2005, *19* : 287-294.
74. PELLEGRIN I, THIEBAUT R, BLANCO P et al. Can highly active antiretroviral therapy be interrupted in patients with sustained moderate HIV RNA and > 400 CD4+ cells/microl ? Impact on immunovirological parameters. *J Med Virol*, 2005, *77* : 164-172.
75. TOULSON AR, HARRIGAN R, HEATH K et al. Treatment interruption of highly active antiretroviral therapy in patients with nadir CD4 cell counts > 200 cells/mm³. *J Infect Dis*, 2005, *192* : 1787-1793.
76. NETTLES RE, KIEFFER TL, KWON P et al. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA*, 2005, *293* : 817-829.
77. NEBBIA G, BOOTH C, SMITH C et al. The reproductibility and long-term impact of viral load blips on virological and immunological outcomes of first-line HAART. 10th European AIDS Conference (EACS), Dublin, 2005, abstract n° PS3/5.
78. WOOD E, YIP B, HOGG RS et al. Full suppression of viral load is needed to achieve an optimal CD4 cell count response among patients on triple drug antiretroviral therapy. *AIDS*, 2000, *14* : 1955-1960.
79. DEEKS SG, BARBOUR JD, MARTIN JN et al. Sustained CD4+ T cell response after virologic failure of protease inhibitor-based regimens in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*, 2000, *181* : 946-953.

80. LE MOING V, CHENE G, LEPORT C et al. Impact of discontinuation of initial protease inhibitor therapy on further virological response in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis*, 2002, 34 : 239-247.
81. EASTERBROOK PJ, IVES N, WATERS A et al. The natural history and clinical significance of intermittent viraemia in patients with initial viral suppression to < 400 copies/ml. *AIDS*, 2002, 16 : 1521-1527.
82. LOHSE N, KRONBORG G, GERSTOFF J et al. Virological control during the first 6-18 months after initiating highly active antiretroviral therapy as a predictor for outcome in HIV-infected patients : a Danish, population-based, 6-year follow-up study. *Clin Infect Dis*, 2006, 42 : 136-144.
83. KANTOR R, SHAFER RW, FOLLANSBEE S et al. Evolution of resistance to drugs in HIV-1-infected patients failing antiretroviral therapy. *AIDS*, 2004, 18 : 1503-1511.
84. COZZI-LEPRI A, PHILLIPS AN, RUIZ L et al. Evolution of drug resistance in HIV infected patients remaining on a virologically failing HAART regimen. 10th European AIDS Conference (EACS), Dublin, 2005, abstract n° PE17. 4/2.
85. GHOSN J, VIARD JP, KATLAMA C et al. Evidence of genotypic resistance diversity of archived and circulating viral strains in blood and semen of pre-treated HIV-infected men. *AIDS*, 2004, 18 : 447-457.
86. DURAN S, SAVES M, SPIRE B et al. Failure to maintain long-term adherence to highly active antiretroviral therapy : the role of lipodystrophy. *AIDS*, 2001, 15 : 2441-2444.
87. 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.
88. KATLAMA C, CLOSET B, PLETTENBERG A et al. The role of abacavir (ABC, 1592) in antiretroviral therapy-experienced patients : results from a randomized, double-blind, trial. CNA3002 European Study Team. *AIDS*, 2000, 14 : 781-789.
89. SQUIRES K, POZNIAK AL, PIERONE G et al. Tenofovir disoproxil fumarate in nucleoside-resistant HIV-1 infection : a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2003, 139 : 313-320.
90. SCHOOLEY RT, RUANE P, MYERS RA et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients : results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS*, 2002, 16 : 1257-1263.
91. GULICK R, LALAMA C, SHIKUMA CM et al. Randomized intensification of a triple nucleoside regimen with efavirenz or tenofovir in ACTG 5095. 13th CROI, Denver, 2006, abstract 519.
92. LAWRENCE J, MAYERS DL, HULLSIEK KH et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*, 2003, 349 : 837-46.
93. GHOSN J, WIRDEN M, KTORZA N et al. No benefit of a structured treatment interruption based on genotypic resistance in heavily pretreated HIV-infected patients [in process citation]. *AIDS*, 2005, 19 : 1643-1647.
94. HAMMER SM, VAIDA F, BENNETT KK et al. Dual vs single protease inhibitor therapy following antiretroviral treatment failure : a randomized trial. *JAMA*, 2002, 288 : 169-180.
95. BENSON CA, DEEKES SG, BRUN SC et al. Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in human immunodeficiency virus type 1-infected protease inhibitor-experienced patients. *J Infect Dis*, 2002, 185 : 599-607.
96. LALEZARI JP, HENRY K, O'HEARN M et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med*, 2003, 348 : 2175-2185.
97. LAZZARIN A, CLOSET B, COOPER D et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med*, 2003, 348 : 2186-2195.
98. CAHN P, HICKS C. RESIST-1 and RESIST-2 48 week meta-analyses demonstrate superiority of protease inhibitor tipranavir+ritonavir over an optimized comparator PI regimen in antiretroviral experienced patients. 10th European AIDS Conference (EACS), Dublin, 2005, abstract n° LBPS 3/8.
99. KATLAMA C, BERGER D, BELLOS NC et al. Efficacy of TMC114/r in 3-class experienced patients with limited treatment options : 24-week planned interim analysis of 2 96-week multinational dose-finding trials. 12th CROI, Boston, 2005, abstract 164LB.
100. HOEFNAGEL JG, KOOPMANS PP, BURGER DM et al. Role of the inhibitory quotient in HIV therapy. *Antivir Ther*, 2005, 10 : 879-892.
101. MORSE GD, CATANZARO LM, ACOSTA EP. Clinical pharmacodynamics of HIV-1 protease inhibitors : use of inhibitory quotients to optimise pharmacotherapy. *Lancet Infect Dis*, 2006, 6 : 215-225.
102. VALER L, DE MENDOZA C, SORIANO V. Predictive value of drug levels, HIV genotyping, and the genotypic inhibitory quotient (GIQ) on response to saquinavir/ritonavir in antiretroviral-experienced HIV-infected patients. *J Med Virol*, 2005, 77 : 460-464.

103. MARCELIN AG, LAMOTTE C, DELAUGERRE C et al. Genotypic inhibitory quotient as predictor of virological response to ritonavir-amprenavir in human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47 : 594-600.
104. MARCELIN AG, COHEN-CODAR I, KING MS et al. Virological and pharmacological parameters predicting the response to lopinavir-ritonavir in heavily protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49 : 1720-1726.
105. GONZALEZ DE REQUENA D, GALLEGOS O, VALER L et al. Prediction of virological response to lopinavir/ritonavir using the genotypic inhibitory quotient. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2004, 20 : 275-278.
106. CAMPBELL TB, SHULMAN NS, JOHNSON SC et al. Antiviral activity of lamivudine in salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection. *Clin Infect Dis*, 2005, 41 : 236-242.
107. 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). *AIDS*, 2006, 20 : 795-803.
108. LAMARCA A, CLUMECK N, PLETTENBERG A et al. Efficacy and safety of a once-daily fixed-dose combination of abacavir/lamivudine compared with abacavir twice daily and lamivudine once daily as separate entities in antiretroviral-experienced HIV-1-infected patients (CAL30001 Study) [in process citation]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006, 41 : 598-606.
109. MOLINA JM, MARCELIN AG, PAVIE J et al. Didanosine in HIV-1-infected patients experiencing failure of antiretroviral therapy : a randomized placebo-controlled trial. *J Infect Dis*, 2005, 191 : 840-847.
110. LEDERGERBER B, LUNDGREN JD, WALKER AS et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet*, 2004, 364 : 51-62.
111. JOHNSON M, GRINSztejn B, RODRIGUEZ C et al. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS*, 2005, 19 : 685-694.
112. DE JESUS, E, LAMARCA, A, SENSIÓN et al. The context study : efficacy and safety of GW433908/RTV in PI-experienced subjects with virological failure (24 week results). 10th CROI, Boston, 2003, abstract 178.

5

Suivi de l'adulte infecté par le VIH

La mise en évidence en 2006, en France, d'une séropositivité pour le VIH recouvre encore des situations très diverses, allant du dépistage volontaire d'une infection récente chez un adulte jeune asymptomatique jusqu'au Sida inaugural chez un migrant en situation précaire. La prise en charge initiale et le suivi de l'adulte infecté par le VIH doivent ainsi tenir compte de problématiques multiples, incluant des préoccupations d'ordre médical mais aussi social.

L'utilisation des multithérapies a pour objectif d'obtenir une charge virale plasmatique du VIH indétectable après 6 mois de traitement et la remontée progressive des lymphocytes CD4 au-dessus de $500/\text{mm}^3$ chez les patients commençant un premier traitement antirétroviral. Ce succès thérapeutique est lié à un niveau très élevé d'observance, dès l'initiation du traitement, ainsi qu'au maintien de l'observance au cours du temps. Cela justifie une préparation et un suivi du traitement dans le cadre d'une véritable éducation thérapeutique.

Depuis la loi hospitalière de 1991, l'éducation pour la santé et la prévention font partie des missions des établissements de santé et des équipes soignantes. Ces missions ne sont pas spécifiques et concernent également d'autres pathologies. Cependant, certaines particularités liées à l'infection par le VIH doivent être soulignées, notamment :

- la complexité des thérapeutiques à poursuivre au long cours et l'impact négatif de leurs effets indésirables ;
- un risque cardiovasculaire majoré et lié à plusieurs facteurs, dont une haute prévalence du tabagisme chez les patients infectés ;
- des conditions d'existence souvent très précaires ;
- le fait qu'actuellement en France, la transmission se fasse essentiellement par voie sexuelle. Plusieurs enquêtes montrent que les hommes et les femmes vivant avec le VIH se caractérisent à la fois par une faible qualité de vie affective et sexuelle et une proportion élevée de personnes ayant des pratiques sexuelles non protégées et plusieurs partenaires occasionnels dans l'année.

Dans un contexte social toujours très stigmatisant et discriminant, les besoins de santé des personnes vivant avec le VIH doivent être pris en compte, en faisant les liens avec les trajectoires de vie, les cultures et les contextes de vie. Cette approche globale est d'autant plus nécessaire lorsque l'on aborde des sujets qui supposent une mobilisation des capacités à prendre soin de soi et des autres, en particulier l'observance, la prévention et la sexualité.

Ces enjeux sont déterminants pour continuer à agir efficacement sur la morbidité et la mortalité liée au VIH/Sida ; ils représentent un réel défi pour les équipes soignantes. La collaboration pluridisciplinaire est ici essentielle, tant à l'intérieur de l'établissement (médecins, travailleurs sociaux, soignants formés à la prévention, au soutien à l'observance, pharmaciens, psychologues...) qu'avec les acteurs de santé implantés au plus près des milieux de vie des personnes (associations, médecins et soignants libéraux et réseaux de santé, travailleurs sociaux de secteur).

ÉVALUATION INITIALE ET ORGANISATION DU SUIVI

Objectifs de la prise en charge initiale

La prise en charge initiale doit être globale, avec les objectifs suivants :

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

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

Données de l'interrogatoire et de l'examen clinique

L'interrogatoire doit permettre :

- de préciser le contexte de vie : historique de la contamination, vie familiale et relationnelle, statut virologique du partenaire, désir d'enfant, activité professionnelle, conditions de ressources et de logement, couverture sociale ;
 - de rechercher l'existence de facteurs de risque cardiovasculaires personnels et familiaux : tabagisme à quantifier, diabète, dyslipidémie, antécédents coronariens ;
 - d'évaluer la consommation d'alcool, de substances illicites, de traitements réguliers prescrits ou non (traitement de substitution, psychotropes...) ;
 - de retrouver dans les antécédents médicaux : a) des événements potentiellement liés au VIH : (épisode fébrile évocateur de primo-infection, zona, tuberculose, amaigrissement, asthénie) ; b) des infections sexuellement transmissibles ou une hépatite virale ; c) les vaccinations réalisées, notamment celle contre l'hépatite B ;
 - de recueillir des symptômes, notamment respiratoires, digestifs, neuropsychiques.
- L'examen clinique complet doit comporter en particulier :
- l'enregistrement du poids, des tours de taille et de hanche, des valeurs de tension artérielle ;
 - la recherche d'adénopathies, d'une hépatomégalie, d'une splénomégalie ;
 - l'examen de la peau et de la cavité buccale à la recherche de lésions de maladie de Kaposi, d'une candidose buccale, d'une leucoplasie chevelue de la langue ;
 - l'examen des organes génitaux et de l'anus (condylomes, ulcérations...).

Bilan biologique

Le bilan biologique initial à effectuer chez un adulte infecté par le VIH est présenté dans le tableau 5-I.

Autres examens et consultations

Certains examens complémentaires sont justifiés par le contexte clinique :

- radiographie thoracique en cas d'antécédents respiratoires ou d'exposition tuberculeuse ; elle est recommandée si le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à $200/\text{mm}^3$;
- électrocardiogramme en présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires.

Tableau 5-I Bilan biologique initial d'un adulte infecté par le VIH

Examens recommandés

- Sérologie VIH. La séropositivité doit toujours être confirmée sur un deuxième prélèvement et par un Western-blot sur l'un des prélevements
- Type lymphocytaire CD4/CD8
- ARN VIH plasmatique (charge virale)
- Génotypage VIH (mutations de résistance, sous-type viral)
- Hémogramme avec plaquettes
- Transaminases, γ -GT, phosphatases alcalines
- Créatininémie
- Glycémie à jeun
- Bilan lipidique : cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides à jeun
- Marqueurs de l'hépatite virale B : Ag HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc
- Sérologie de l'hépatite virale C
- Sérologie de l'hépatite virale A
- Sérologie de la syphilis (TPHA, VDRL)
- Sérologie de la toxoplasmose
- Sérologie CMV

Chez les femmes n'ayant pas eu de bilan récent, une consultation gynécologique avec réalisation d'un frottis est recommandée (*voir plus loin*).

En cas de découverte d'une co-infection VHB ou VHC, les explorations complémentaires nécessaires seront réalisées (*voir Chapitre 11*).

En cas de problèmes d'insertion ou de couverture sociale, le patient doit pouvoir rencontrer rapidement un(e) assistant(e) social(e). De même, 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 8.

La prise en charge initiale des patients symptomatiques et/ou ayant des CD4 inférieurs à 200/mm³ constitue une triple urgence thérapeutique : traitement de l'affection en cours, mise en place immédiate de traitements prophylactiques et rapidement d'un traitement anti-rétroviral (*voir Chapitre 13*). 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.

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

Organisation du suivi

Dans tous les cas, au terme du bilan initial :

- le patient, familiarisé avec l'équipe hospitalière, est informé de sa situation médicale et a reçu des 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.

Tableau 5-II Bilan biologique de surveillance chez les patients sans traitement antirétroviral (ces examens biologiques seront réalisé tous les 6 mois si les CD4 sont supérieurs à 500/mm³ et tous les 3 à 4 mois si les CD4 sont compris entre 350 et 500/mm³)

Examens recommandés
Typage lymphocytaire CD4/CD8
ARN VIH plasmatique (charge virale)
Hémogramme avec plaquettes
Transaminases, γ-GT, glycémie à jeun, créatininémie
Suivi pour la toxoplasmose, les hépatites virales, la syphilis et le CMV
Contrôle annuel systématique des sérologies de la toxoplasmose et du CMV préalablement négatives
Contrôle des sérologies des hépatites et de la syphilis en cas de situation récente d'exposition ou de manifestations cliniques et/ou biologiques compatibles avec une infection

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

Pour les patients dont l'état clinique et immunovirologique ne justifie pas immédiatement l'initiation d'un traitement antirétroviral, un suivi est mis en place qui comportera des bilans biologiques réguliers (Tableau 5-II).

MISE EN PLACE ET SURVEILLANCE DU TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL

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

Préparation au traitement et bilan préthérapeutique (Tableau 5-III)

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

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

Un bilan, clinique et biologique (*voir* Tableau 5-III) est essentiel pour disposer d'éléments de référence avant l'introduction des antirétroviraux.

Suivi thérapeutique initial

Le premier semestre d'un traitement antirétroviral est une période critique pour l'avenir thérapeutique et doit faire l'objet d'une attention particulière. En 2006, l'objectif d'un premier traitement antirétroviral est d'obtenir une charge virale indétectable (< 50 copies/ml) à 6 mois.

Tableau 5-III Bilan biologique de suivi d'un patient traité par antirétroviraux

Bilan avant de débuter un premier traitement antirétroviral
<p><i>Examens recommandés :</i></p> <ul style="list-style-type: none">- typage lymphocytaire CD4/CD8- ARN VIH plasmatique (charge virale)- test génotypique de résistance si non réalisé antérieurement- héogramme avec plaquettes- transaminases, γ-GT, phosphatases alcalines, bilirubine, lipase (à défaut, amylase), CPK, LDH- glycémie à jeun- créatininémie, phosphorémie- TP, TCA- bilan lipidique : cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides à jeun- bandelette urinaire (protéinurie, glycosurie)
Bilans de surveillance d'un traitement antirétroviral
<p>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</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Les examens biologiques visant à évaluer l'efficacité immunovirologique (charge virale VIH, lymphocytes CD4)</i> 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 viro-immunologique sera réalisé tous les 3 à 4 mois si les CD4 sont inférieurs à $500/\text{mm}^3$ et tous les 4 à 6 mois si les CD4 sont supérieurs à $500/\text{mm}^3$• <i>Les examens visant à apprécier la tolérance du traitement</i> sont dépendants des antirétroviraux utilisés. La surveillance de leur hépatotoxicité est systématique• <i>Suivi pour la toxoplasmose, les hépatites virales, la syphilis et le CMV :</i><ul style="list-style-type: none">- contrôle annuel systématique des sérologies de la toxoplasmose et du CMV préalablement négatives- contrôle des sérologies des hépatites et de la syphilis en cas de situation récente d'exposition ou de manifestations cliniques et/ou biologiques compatibles avec une infection• <i>Pour les patients fortement immunodéprimés (lymphocytes CD4 < $100/\text{mm}^3$) :</i><ul style="list-style-type: none">- la recherche d'une réPLICATION virale à CMV (antigénémie pp65 ou PCR CMV) est justifiée tous les 3 mois, avec réalisation d'un fond d'œil en cas de positivité- la recherche d'une bactériémie à <i>Mycobacterium avium</i> (par hémoculture) ne doit pas être systématique mais guidée par une surveillance clinique (fièvre inexpliquée)

Les consultations en début de traitement sont rapprochées. *Il est recommandé de revoir le patient, au minimum 2 et 4 semaines après l'initiation, puis 3 mois après.* La fréquence des consultations et des contrôles biologiques est cependant fonction de l'état clinique du patient. Les visites peuvent être plus fréquentes si le patient est traité tardivement ($CD4 < 200/\text{mm}^3$), s'il existe une infection opportuniste récente, un risque de syndrome de reconstitution immunitaire, une acceptabilité médiocre du traitement (effets indésirables, observance) et des risques spécifiques à certaines molécules ou des co-morbidités (cytolysé et INNTI, hépatopathie). Des entretiens avec le personnel infirmier centrés sur le ressenti du traitement et l'observance peuvent compléter utilement les consultations médicales.

Ces consultations précoces permettent :

- de détecter des difficultés de compréhension ou d'observance du schéma thérapeutique ;
- de vérifier cliniquement et biologiquement la tolérance initiale. Les principaux effets indésirables sont l'anémie en cas de traitement par zidovudine, l'hypersensibilité pour l'abacavir, la toxicité rénale liée au ténofovir, les troubles neuropsychiques pour l'efavirenz, une éruption cutanée ou cytolysé hépatique précoce sous névirapine ou efavirenz, des troubles digestifs sous inhibiteurs de protéase ;

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

Le suivi virologique repose sur la mesure de l'ARN VIH plasmatique (*voir encadré*). Au cours de cette période, il convient de s'assurer que l'objectif d'indétectabilité (< 50 copies/ml) à 6 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 1 log copies/ml ;

– à 3 mois, date à laquelle l'ARN VIH doit avoir baissé d'au moins 2 log copies/ml et/ou 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 quantification de l'ARN VIH plasmatique permet de mesurer le nombre de particules virales présentes dans le plasma sanguin. Cette mesure fait appel à des techniques de biologie moléculaire qui progressent régulièrement.

Les **nouvelles techniques commerciales** mises en place en 2006 nécessitent quelques informations :

– il faut souligner l'amélioration de la sensibilité des tests, puisque la majorité a un seuil de détection de 40 ou 50 copies, notamment les techniques de PCR en temps réel. Cela peut être considéré comme un net progrès, notamment pour la détection d'une réPLICATION résiduelle sous traitement ;

– certains résultats peuvent s'avérer significativement supérieurs à ceux obtenus avec les techniques précédentes, du fait d'une meilleure capacité technique « globale » à quantifier ;

– on note une meilleure sensibilité de détection des différents génotypes de VIH-1, notamment pour certains virus de sous-types non-B. Néanmoins, aucune technique ne peut être considérée comme parfaite et des sous-estimations peuvent encore être observées, y compris pour des virus de sous-types B ;

– les virus de groupe O restent quantifiables par une seule technique (Abbott) et les virus VIH-2 par des techniques spécifiques VIH-2, lesquelles sont réalisées dans quelques laboratoires spécialisés (*voir Chapitre 14*).

Les **règles d'interprétation des résultats** obtenus restent les mêmes, à savoir :

– les résultats sont exprimés en nombre de copies d'ARN VIH par ml et en log de ce nombre. L'évolution vers l'expression des résultats en unités internationales serait un moyen pour faciliter la comparaison des résultats obtenus par différents tests ;

– pour l'analyse des résultats au cours du temps, le mieux est d'utiliser les résultats exprimés en log du nombre de copies d'ARN VIH par ml de plasma : seule une différence de 0,5 log entre deux résultats peut être considérée comme significative ;

– pour un meilleur suivi virologique, il est recommandé d'utiliser des résultats de tests obtenus par la même technique et, si possible, effectués par le même laboratoire, car une certaine variabilité des résultats subsiste ; elle est intrinsèque aux techniques, y compris aux nouvelles techniques de PCR en temps réel ;

– en cas de suspicion de sous-estimations (par exemple, discordances entre des résultats de CD4 bas et d'ARN VIH bas, voire inférieur au seuil), l'utilisation d'une technique différente est recommandée, de même que la discussion avec les biologistes correspondants.

Suivi thérapeutique au long cours

Le suivi médical d'un patient recevant un traitement antirétroviral ayant permis l'obtention d'une indétectabilité de la charge virale ne se limite pas au contrôle régulier de critères immunovirologiques d'efficacité et à la surveillance des effets indésirables directement liés aux antirétroviraux. Un soutien à l'observance est essentiel (*voir plus loin*). Chez les patients pris en charge avec des complications opportunistes et/ou tardivement, la gestion préventive, diagnostique et thérapeutique des complications infectieuses et tumorales est menée parallèlement au suivi du traitement antirétroviral et comporte ses propres impératifs (*voir Chapitre 13*).

Conditions et rythme du suivi

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

Le calendrier du suivi est un suivi « à la carte » car chaque personne est différente. Après l'obtention d'une charge virale indétectable, des visites trimestrielles pendant la première année, puis tous les 3 à 4 mois sont habituellement programmées. Des visites plus espacées, sans dépasser le semestre, peuvent être envisagées chez une personne en succès thérapeutique avec une association antirétrovirale bien tolérée et ne présentant pas de difficultés d'ordre psychosocial. À l'opposé, des visites plus rapprochées auprès du médecin traitant ou du médecin hospitalier peuvent être justifiées par des événements nouveaux non liés au traitement antirétroviral, un échappement thérapeutique, des effets indésirables ou 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 (recours au médecin traitant, aux urgences, dans le service hospitalier référent...) face aux troubles qu'il pourrait présenter entre deux consultations.

Une synthèse au moins annuelle avec un médecin hospitalier spécialiste est indispensable

Il est essentiel que les patients soient vus par un médecin hospitalier référent au moins une fois par an, habituellement en hôpital de jour de synthèse, pour faire le point de façon détaillée et globale :

- analyse critique du traitement en cours et de ses résultats avec éventuelle modification du traitement antirétroviral en tenant compte des nouvelles associations disponibles ;
- bilan des effets indésirables ;
- bilan vis-à-vis des hépatites virales ;
- bilan métabolique et du risque cardiovasculaire ;
- point sur la vie sexuelle, les difficultés éventuelles de prévention, le désir d'enfant ou les 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.

Efficacité du traitement antirétroviral

Critères cliniques

Chez les patients symptomatiques, l'efficacité du traitement se traduit par une amélioration de l'état général avec reprise de poids et la disparition d'une candidose récidivante ou d'une diarrhée.

Critères biologiques

Les contrôles successifs de la charge virale s'assurent du maintien de l'indétectabilité. Une charge virale détectable impose la recherche d'un défaut d'observance et le contrôle de la charge virale. Il peut s'agir d'un « blip » de la charge virale, qui correspond à une virémie transitoire de faible amplitude (déttection d'une charge virale plasmatique comprise entre 50 et 1 000 copies/ml, le prélèvement de contrôle réalisé dans les meilleurs délais retrouvant une charge virale inférieure à 50 copies/ml). Les échecs virologiques sont détaillés dans le chapitre 4.

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

Effets indésirables

Ils doivent être recherchés, en laissant le patient exprimer ses plaintes et ses difficultés, mais aussi en recherchant systématiquement des effets attendus, en fonction du traitement prescrit (*voir Chapitre 12*).

Suivi clinique

Il comprend les éléments suivants :

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

Suivi biologique

Les paramètres suivants seront surveillés :

- NFS : recherche d'une anémie et/ou d'une neutropénie sous zidovudine, nécessitant parfois la substitution par un autre antirétroviral ;
- transaminases et γ -GT (systématiques) ;
- cholestérol total, cholestérol HDL et cholestérol LDL, triglycérides et glycémie à jeun, évalués avant le début du traitement, puis contrôlés régulièrement, en fonction des anomalies décelées et des mesures correctives proposées (*voir Chapitre 12*) ;
- amylasémie, ou lipasémie, pour détecter une pancréatite ;

– créatininémie (avec clairance calculée de la créatinine) et phosphore sérique, réalisés avant le début du traitement, puis en cours de traitement par ténofovir (*voir* le résumé des caractéristiques du produit). L'évaluation de la protéinurie et de la glycosurie à chaque bilan biologique contribue à détecter une toxicité tubulaire rénale ;

– dosage du lactate recommandé uniquement en cas de symptômes cliniques ou d'anomalies biologiques évocatrices d'une toxicité mitochondriale (*voir* Chapitre 12).

Les *dosages plasmatiques d'antirétroviraux* doivent être réalisés précocement dans un certain nombre de situations définies : effets indésirables, interactions médicamenteuses attendues (*voir* Chapitre 10).

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⁽¹⁾...), 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..

Suivi des homosexuels et bisexuels

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

En première intention, une surveillance par cytologie annuelle est indiquée. Elle est en pratique rarement possible. Chez ces patients, une surveillance régulière par anuscopie est probablement moins difficile à mettre en place et est recommandée.

Suivi de la femme séropositive : suivi gynécologique, contraception et ménopause

Les femmes infectées par le VIH relèvent d'un suivi gynécologique plus fréquent que la population générale. Il est recommandé de réaliser :

- un frottis annuel en l'absence de lésion cervicale et si l'état immunitaire est satisfaisant (> 200/mm³) ;
- un frottis bi-annuel associé à la colposcopie systématique en cas de frottis antérieur abnormal, d'infection connue à HPV, après conisation et en cas d'immunodépression sévère.

Dépistage des lésions liées à l'infection par les papillomavirus humains

Chez les femmes séropositives, l'infection à papillomavirus humain (HPV) est caractérisée par sa fréquence supérieure à 50 p. 100, son caractère multiple associant différents HPV à potentiel oncogène et sa persistance [1, 2]. Il en résulte une prévalence élevée d'ASCUS (atypies cellulaires de signification indéterminée) et de néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN) de bas grade, les CIN de haut grade représentant moins de

(1) Inducteurs enzymatiques.

10 p. 100 des anomalies cyto-histologiques [3]. Ces anomalies sont décelées par le frottis et confirmées par la biopsie effectuée sous contrôle colposcopique.

Des condylomes anogénitaux sont retrouvés à l'examen clinique chez 10 p. 100 des femmes séropositives. Les lésions planes doivent être biopsierées pour éliminer une papulose bowenoïde ou VIN3. Des lésions du canal anal également liées à l'infection à HPV ont été décrites chez les femmes. On pourrait recommander de pratiquer une anuscopie diagnostique chez les femmes ayant des signes cliniques d'infection génitale à HPV (condylomes, CIN).

Contraception

Le préservatif doit être le moyen contraceptif proposé à toute femme séropositive, mais elle n'en a pas toujours la maîtrise. Le contrôle de la reproduction est important et doit être abordé au cours de la consultation de gynécologie.

Le préservatif masculin est la méthode de référence pour la prévention de la transmission sexuelle des IST et du VIH, mais son efficacité contraceptive est plus faible que celle de la pilule œstroprogestative. 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 (12 à 22 p. 100 en utilisation « normale », 5 p. 100 en utilisation « parfaite », c'est-à-dire lors de chaque rapport sexuel) [4]. Il n'est pas disponible dans toutes les pharmacies (Fémidon®, en polyuréthane, laboratoire Terpan). S'il était plus accessible et moins cher, il serait peut-être plus utilisé.

La contraception d'urgence peut être utilisée en cas d'accident de préservatif et dans les 72 heures qui suivent un rapport non protégé. Il convient de privilégier les pilules œstroprogestatives à 100 µg d'éthinyloestradiol (2 fois 2 comprimés de Stédiril® ou de Tétragynon® à 12 heures d'intervalle). L'efficacité des pilules progestatives pures contenant du lévonorgestrel à 0,75 mg (Norlevo®, 2 comprimés en une prise, en vente libre) peut être diminuée en cas de prise simultanée d'efavirenz ou de névirapine et n'est donc pas recommandée.

Les pilules œstroprogestatives peuvent être utilisées avec les préservatifs pour prévenir le risque persistant de grossesse. Il faut savoir que le fait de prendre la pilule est clairement associé à une moindre utilisation du préservatif, et c'est cette non-utilisation du préservatif qui peut augmenter le risque de transmission du VIH [5, 6].

Elles posent deux types de problèmes chez les femmes sous traitement antirétroviral. D'une part, l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie, fréquentes chez les femmes infectées traitées, restent des contre-indications classiques de la pilule qui doivent être respectées (cholestérol total > 2,50 g/l et triglycérides > 2 g/l). D'autre part, il existe des interactions médicamenteuses entre certains antirétroviraux (IP et INNTI) et les pilules œstroprogestatives. Le taux plasmatique d'éthinyloestradiol (EE) est diminué par la prise de nelfinavir, de ritonavir, de lopinavir et de névirapine (ce qui justifie l'utilisation d'une pilule dosée à 30 µg d'EE ou plus). Il est probable que, malgré cette diminution de concentration, l'association œstroprogestative conserve une activité contraceptive. À l'inverse, l'augmentation du taux d'éthinyloestradiol plasmatique sous efavirenz, indinavir, atazanavir et fosamprenavir expose les femmes à un risque thrombo-embolique augmenté (qui justifie l'utilisation d'une pilule dosée à 15 ou 20 µg d'EE). Cette association doit donc être évitée.

Les progestatifs peuvent être administrés s'il existe une contre-indication métabolique ou vasculaire aux œstrogènes (hyperlipidémie, diabète, fumeuse âgée de plus de 35 ans...). Des interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux ont été décrites, dans le sens d'une diminution de la concentration des progestatifs. L'association ritonavir-lévonorgestrel est déconseillée.

Le stérilet a pour seule contre-indication l'existence d'une infection génitale haute. Actuellement, il est peu utilisé chez les femmes infectées par le VIH, mais sa place mérite d'être rediscutée.

Les spermicides (nonoxynol-9 et chlorure de benzalkonium, notamment) possèdent in vitro une activité contre le VIH. Cependant, il n'existe pas de données prouvant leur efficacité.

cité pour prévenir la transmission sexuelle du VIH. De plus, utilisé à forte concentration et pendant une durée prolongée, le nonoxynol-9 est responsable d'ulcères génitaux susceptibles d'augmenter le risque de transmission du VIH. Compte tenu de leur efficacité contraceptive modérée, les spermicides sont déconseillés en cas d'infection par le VIH.

La stérilisation tubaire, n'a été que récemment autorisée en France comme moyen de contraception (loi du 4 juillet 2001). Les indications doivent être les mêmes que pour toute femme non infectée par le VIH.

Ménopause et VIH

L'âge de la survenue de la ménopause est dans la population générale en médiane de 51 ans. En 2005, 14 p. 100 des femmes suivies dans l'étude ANRS CO04 avaient plus de 50 ans. Les données de la littérature concernant la ménopause chez les femmes séropositives sont rares et soulignent la survenue précoce de ménopause souvent liée à une toxicomanie active ou récente [7-10].

Comme dans la population générale, la prescription d'un traitement hormonal substitutif doit être réservée aux femmes présentant des troubles sévères ou perçus comme très gênants, en l'absence de contre-indication métabolique ou cardiovasculaire. De même, l'indication de la densitométrie osseuse répond aux conditions précisées dans la population générale.

Soutien aux personnes traitées et observance

Importance et déterminants de l'observance

Définition de l'observance

L'observance est un comportement de prise du traitement avec l'assiduité et la régularité optimales, selon les conditions prescrites et expliquées par le médecin. L'adhésion, ou motivation du patient pour vivre au quotidien avec son traitement, en est l'un des déterminants.

L'observance participe au bon usage du médicament, mais n'en est pas le seul facteur. Un patient peut être observant, mais prendre simultanément des molécules (allopathiques ou non, prescrites ou d'automedication) ayant des interactions avec le traitement antirétroviral, ou ne pas disposer d'un réfrigérateur alors que son traitement doit être conservé au froid.

L'importance de l'observance pour le succès thérapeutique et son effet préventif sur la progression clinique sont bien établis. Différentes études récentes, en particulier celles qui ont été menées avec la cohorte Aproco/Copilote, ont précisé les facteurs influant sur l'observance au cours de l'infection par le VIH.

Le niveau d'observance requis est très élevé

Il a été démontré qu'une observance inférieure à 95 p. 100 augmentait fortement le risque d'échappement virologique, et que le risque d'échec croissait à mesure que l'observance diminuait [11]. Pour un traitement en deux prises par jour, une observance de 95 p. 100 correspond à moins d'une erreur par semaine (oubli de prise, non-respect des contraintes alimentaires, décalage de plusieurs heures).

L'observance habituellement constatée dans les maladies au long cours est d'environ 50 p. 100 [12]. Dans le contexte de l'infection par le VIH, Aproco/Copilote a mis en évidence une variation de l'observance au cours du temps : après 20 mois de suivi, 31 p. 100 des patients restent très observants ; 52 p. 100 ont par moments une observance élevée ; 17 p. 100 n'ont à aucun moment une observance élevée [13]. L'écart entre l'observance idéale et celle que parviennent à atteindre la majorité des personnes « dans la vie réelle » reste important.

Déterminants de l'observance

Les facteurs susceptibles d'influer sur l'observance sont multiples et liés au traitement (efficacité, effets indésirables, contraintes), à l'adhésion du patient 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) [12, 14].

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 [15].

Les perceptions par le patient de l'intérêt du traitement, de son efficacité et de ses effets indésirables ont un effet majeur sur l'observance et doivent être prises en compte par les soignants. Ainsi, la cohorte Aproco/Copilote a mis en évidence les effets négatifs sur l'observance des symptômes perçus par le patient et considérés par lui comme imputables au traitement (que ces symptômes correspondent ou non à des effets indésirables objectivés par le médecin) [13, 16].

Le vécu quotidien des traitements est un élément déterminant de l'observance ; ainsi n'a-t-il pas été démontré de variation de l'observance entre une et deux prises par jour, ni en fonction du nombre d'unités par prise [12, 15, 17, 18]. En revanche, un nombre de prises quotidiennes supérieur à deux ou des contraintes alimentaires importantes ont un effet négatif.

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 brève formation spécifique a été démontrée par des essais randomisés [19, 20]. Par ailleurs, le diagnostic et le traitement de la dépression entraînent une amélioration de l'observance [21], de même que la prescription d'un traitement de substitution chez les usagers de drogues dépendants des opiacés [17].

Comment aborder l'observance ?

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

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

L'intérêt du soutien par les pairs est bien établi dans l'éducation du patient [12]. La collaboration entre les équipes soignantes et les associations favorise l'organisation d'espaces d'information et de partage d'expériences qui peuvent se tenir, de manière complémentaire, dans différents lieux (hôpital, locaux associatifs...).

Quand aborder l'observance ?

- *Avant et pendant le premier traitement.* L'observance initiale, lors du premier traitement, étant essentielle [22], il est recommandé aux équipes de procéder, avec chaque patient :

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

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

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

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

Un soutien devra également être mis en œuvre pendant les premières semaines de traitement, et des aménagements pourront être apportés si nécessaires (un traitement prescrit « matin et soir » peut aussi être pris à midi et à minuit si cela convient mieux au patient).

• *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...) ou les épreuves (rupture, deuil...) peuvent également susciter des difficultés d'observance.

Le début d'un traitement par enfuvirtide (T20) nécessite systématiquement une éducation et un accompagnement du patient adaptés à ses capacités et à ses possibilités.

Les acteurs de santé et l'observance

Le médecin qui suit le patient a un rôle de prescripteur et d'interlocuteur central [23]. La qualité de la relation et de la communication est un point essentiel. Des compétences supplémentaires sont souvent nécessaires pour répondre à des questions plus spécifiques et/ou complexes : difficultés sociales et psychologiques, consommation de produits psychoactifs...

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

AUTRES POINTS ESSENTIELS ET SITUATIONS PARTICULIÈRES

Accès aux soins, couverture sociale

Les enquêtes épidémiologiques et sociologiques récentes ayant montré une grande fréquence des situations de précarité socio-économique chez les personnes qui découvrent leur séropositivité pour le VIH, il convient de s'assurer au plus tôt que tous les dispositifs capables de permettre l'accès aux soins sont utilisés et correctement établis. D'autre part, le succès thérapeutique est d'autant plus conditionné par la facilité d'accès aux soins que les patients sont dans des situations matérielles difficiles.

En vigueur depuis le 1^{er} janvier 2000, la loi portant création de la couverture maladie universelle (CMU) a permis d'améliorer l'accès aux soins d'un grand nombre de personnes défavorisées. Elle est accordée sur critère de résidence et de régularité sur le plan du séjour. Les migrants/étrangers « sans papiers » sont exclus de ce dispositif, mais ils peuvent disposer de l'aide médicale d'état (AME) avec un délai de carence (durée de séjour)

de 3 mois. Les effets de seuil de la CMU, liés au plafond de ressources, privent des personnes, dont les titulaires de l'allocation adulte handicapé (AAH), du bénéfice d'une complémentaire santé gratuite (CMU-C). Cette complémentaire est délivrée sur les critères de l'attribution du RMI. Pour les personnes dont les ressources mensuelles n'excèdent pas 10 p. 100 du seuil, il est prévu une aide à la mutualisation (convention CNAM/État).

Dans le cas où le patient ne bénéficie pas d'une couverture sociale (cas fréquent des migrants/étrangers primo-arrivants), il est important de rédiger un courrier d'accompagnement au CCAS ou à la CPAM demandant l'ouverture sans délai des droits à l'Assurance maladie. En tout état de cause, il convient de proposer systématiquement un rendez-vous avec l'assistante sociale hospitalière et/ou une orientation vers la permanence d'accès aux soins de santé (PASS). Les PASS, dont la signalisation et les heures d'ouverture mériteraient d'être améliorées, doivent permettre l'accès rapide aux soins classiques de droit commun. Les médecins peuvent être à l'initiative de ces orientations. Enfin, il serait souhaitable de renforcer la présence des travailleurs sociaux dans l'accueil des urgences hospitalières (permanences des organismes de Sécurité sociale notamment) et le suivi dans les services d'infectiologie. En ville, les médecins peuvent solliciter le CCAS ou le médecin conseil de la Sécurité sociale en vue d'une orientation « prioritaire » vers le service d'action sanitaire et sociale de la CPAM.

Prise en charge à 100 p. 100, ALD et réforme de la Sécurité sociale

L'infection par le VIH compte parmi les affections de longue durée listées par l'Assurance maladie et ouvre droit à une prise en charge à 100 p. 100. Il est donc nécessaire, dès le diagnostic d'infection par le VIH posé, de prévoir l'ouverture de ces droits et d'anticiper le renouvellement.

La réforme de l'Assurance maladie (loi du 13 août 2004) a modifié la procédure de mise en place de cette prise en charge depuis le 1^{er} janvier 2006. Le nouveau formulaire de demande de prise en charge à 100 p. 100, appelé « protocole de soins », remplace l'ancien « protocole interrégimes d'examen spécial » (PIRES). Établi par le médecin traitant, en concertation avec le ou les médecins spécialistes qui suivent le patient, le nouveau protocole de soins doit préciser, en plus du diagnostic de la maladie, tous les actes et les soins nécessaires au traitement de la maladie qui seront pris en charge à 100 p. 100 après accord de l'Assurance maladie (*voir encadré*). Néanmoins, afin de ne pas retarder la prise en charge à 100 p. 100, l'Assurance maladie ouvre immédiatement les droits lorsque les conditions médicales sont remplies, même si la demande de prise en charge à 100 p. 100 n'est pas initiée par le médecin traitant. C'est le cas, notamment, lorsque le diagnostic d'une affection de longue durée est fait à l'hôpital, parfois dans un contexte d'urgence. Cette procédure permet au patient d'être immédiatement pris en charge ; il dispose ensuite de 6 mois pour faire établir le protocole de soins par le médecin traitant qu'il aura choisi. À l'issue de cette période, si le patient n'était toujours pas en mesure d'effectuer ces démarches, il convient de renouveler cette procédure dérogatoire.

Les patients pour qui l'ALD a été mise en place avant le 1^{er} janvier 2006 devront faire établir le nouveau protocole de soins par leur médecin traitant avant le 1^{er} juillet 2008.

Mesures hygiénodiététiques

Les mesures hygiénodiététiques doivent être systématiquement abordées lors des consultations de suivi. Elles visent en particulier à réduire le risque cardiovasculaire et les perturbations métaboliques sous traitement antirétroviral (*voir Chapitre 12*). Elles comportent notamment la lutte contre le tabagisme, des recommandations nutritionnelles et d'activité physique.

Comment remplir le nouveau protocole de soins d'exonération du ticket modérateur

Sur le protocole de soins doivent figurer tous les traitements, examens biologiques, consultations de médecins et de professionnels paramédicaux, nécessaires à la prise en charge de l'ALD. Seuls sont pris en charge à 100 p. 100 les soins figurant sur le formulaire.

La Haute Autorité en Santé travaille actuellement à l'élaboration de référentiels visant notamment à définir le périmètre de soins des ALD. Dans l'attente de ces référentiels et pour des maladies complexes dont le suivi est personnalisé, comme c'est le cas de l'infection par le VIH, l'Assurance maladie propose d'utiliser des formulations globales pour remplir les parties suivantes du protocole de soins :

- spécialités pharmaceutiques ou classes thérapeutiques ou dispositifs médicaux ;
- suivi biologique prévu ;
- recours à des spécialistes.

Lorsque le patient est atteint de plusieurs maladies ouvrant droit à l'ALD, toutes doivent figurer sur le même protocole de soins, avec la liste des soins nécessaires. Les formulations globales adoptées doivent donc en tenir compte.

La Société française de lutte contre le Sida et le groupe interassociatif TRT-5 ont rédigé un guide destiné à compléter les protocoles de soins comportant de nombreux exemples de formulations globales. Il est téléchargeable à l'adresse : <http://www.trt-5.org/article85.html>.

Il importe de souligner la nécessité de lutter contre le tabagisme qui concerne près de la moitié des patients. Les substituts nicotiniques (patch et/ou gomme) doivent être largement prescrits, au mieux au cours d'un suivi en consultation spécialisée de sevrage tabagique. Lorsqu'une telle consultation n'est pas accessible ou que le patient ne souhaite pas s'y rendre, il doit être informé de l'existence de supports d'aide à l'arrêt (Tabac Info Service, tél. : 0825 309 310 ou www.tabac-info-service.fr).

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

En cas d'obésité ou d'anomalies lipides ou glucidiques, il est nécessaire de proposer un régime adapté, et l'orientation vers une consultation diététique ou de nutrition est recommandée.

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

Voyages

Comme pour tout voyageur atteint d'une affection chronique, une consultation médicale avant le voyage est nécessaire. Elle permettra de juger de la faisabilité du voyage, des précautions générales ou spécifiques à l'infection par le VIH, des médicaments à emporter et des vaccinations à pratiquer [24-26].

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

La situation clinique doit être idéalement stable et le traitement bien toléré. Un compte rendu médical, mentionnant les traitements en cours sous leur dénomination commune internationale, sera conservé sur lui par le patient. Il sera rédigé si possible en anglais ou dans la langue du pays de destination. Également, et 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 en remplacement de l'ancien formulaire E111 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. Le risque de transmission du VIH et autres agents d'IST doit rester à l'esprit du voyageur, justifiant la disponibilité de préservatifs.

Au niveau des médicaments, 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 passe par l'accord préalable de la Sécurité sociale, mais les formalités sont simples et rapides. Le respect des conditions de conservation, notamment thermiques, impose parfois une anticipation (trousse thermoprotectrice).

Les interactions entre les antirétroviraux, notamment le ritonavir, et les médicaments susceptibles d'être nécessaires durant le voyage doivent être, si possible, connues. Il s'agit notamment des médicaments prophylactiques ou curatifs du paludisme dont la sévérité peut être plus grande chez les personnes infectées par le VIH.

Pour les vaccinations du voyageur, le rapport bénéfices/risques dépend du statut immunitaire et de la nature de la maladie à prévenir (*voir* plus loin).

Vaccinations

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

Comme dans d'autres situations d'immunodépression, il existe en cas d'infection par le VIH :

- une diminution de l'immunogénicité des vaccins, en particulier lorsque le taux de CD4 est inférieur à 500/mm³ et, à fortiori, à 200/mm³ et/ou que la charge virale VIH est élevée ;
- un risque augmenté de complications des vaccins vivants atténués qui sont en principe contre-indiqués, en particulier en cas de déficit immunitaire sévère.

De plus, la stimulation des lymphocytes T par la vaccination peut induire une augmentation transitoire de la charge virale, qui semble sans conséquence clinique péjorative. Cela justifie d'évaluer, pour chaque patient, la situation vaccinale et le rapport bénéfices-risques d'une primovaccination ou des rappels de vaccination.

La restauration immunitaire induite par les traitements antirétroviraux pouvant être associée à une meilleure réponse vaccinale, il est recommandé d'attendre, si possible, pour vacciner que le taux de lymphocytes CD4 soit supérieur à 200/mm³ et la charge virale VIH contrôlée.

De nouveaux vaccins présentent une meilleure immunogénicité par rapport aux vaccins classiques. Leur efficacité chez les sujets infectés par le VIH reste à évaluer. Les résultats des premiers essais de vaccinations « renforcées », notamment vis-à-vis du pneumocoque, sont encourageants.

Vaccins inertes

Vaccins antitétanique et antidiphétique

Ces vaccins sont bien tolérés, mais les réponses aux anatoxines tétanique et diphtérique sont inférieures à celles de la population générale [27, 28]. Une injection de rappel est conseillée tous les 10 ans.

Vaccin contre l'hépatite B

La vaccination contre l'hépatite B par un schéma vaccinal standard (3 doses IM) est recommandée chez tous les sujets sans marqueur du VHB (Ag HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc négatifs). La réponse est inférieure à celle de la population non infectée par le VIH et il est recommandé de contrôler le titre d'anticorps anti-HBs obtenu 1 à 6 mois après la dernière injection vaccinale pour administrer si nécessaire des injections supplémentaires. Un contrôle sérologique annuel est recommandé afin de proposer une dose de rappel en cas de titre d'anticorps anti-HBs inférieur 10 mUI/ml [29]. Chez les sujets présentant des anticorps anti-HBc isolés, une dose de vaccin peut être proposée pour rechercher une réponse anamnestique [30].

Dans certains cas, pour les patients justifiant de la mise en route d'un traitement antirétroviral, la vaccination peut être différée pour permettre d'obtenir une reconstitution immunitaire cliniquement significative et une meilleure réponse vaccinale.

Des stratégies vaccinales étudiant des schémas renforcés doivent être évaluées.

Vaccin antihépatite A

La vaccination contre l'hépatite A est recommandée chez les patients non immunisés vis-à-vis du VHA, en cas de co-infection par le VHC ou le VHB, d'hépatopathie chronique, chez les patients à risque (homosexuels et toxicomanes intraveineux) et en cas de voyages en zone d'endémie.

Le vaccin contre l'hépatite A est bien toléré, mais son immunogénicité est réduite, en particulier chez les patients ayant une immunodépression avancée ($CD4 < 500/mm^3$), pouvant justifier le contrôle de la séroconversion après vaccination [31].

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 13). Les principaux facteurs de risque sont la toxicomanie intraveineuse, l'intoxication tabagique ou alcoolique, le stade SIDA ou un taux de lymphocytes CD4 inférieur à $500/mm^3$ [32, 33]. Avec les traitements antirétroviraux, l'incidence des infections à pneumocoque a diminué d'environ 40 p. 100, mais cette diminution reste inférieure à la diminution observée pour les autres infections opportunistes.

Deux vaccins antipneumococciques sont actuellement commercialisés : le vaccin polysaccharidique à 23 valences, qui a une efficacité de 70 p. 100 dans la population générale, mais qui n'induit pas de mémoire immunitaire, et le vaccin conjugué à 7 valences (incluant les principaux sérotypes résistants à la pénicilline), qui a une meilleure immunogénicité chez les jeunes enfants et qui permet d'induire une réponse immunitaire mémoire.

L'efficacité du vaccin polysaccharidique chez le patient infecté par le VIH est d'environ 50 p. 100 lorsque le taux de CD4 est supérieur à $500/mm^3$, mais est beaucoup plus faible en deçà de ce taux [32]. Cela a conduit les experts américains à proposer, dès 1989, une vaccination systématique, le plus précocement possible, de tous les patients infectés par le VIH. La décroissance des anticorps spécifiques chez des adultes infectés par le VIH est la même que chez les sujets non infectés par le VIH ; cependant, les taux post-vaccinaux sont beaucoup plus faibles en cas d'immunodépression, ce qui confère à ces patients une durée de

protection plus courte que celle de sujets immunocompétents [34]. L'utilité d'injections rapprochées reste toutefois controversée.

Chez les adultes, le nouveau vaccin conjugué est plus immunogène que le vaccin polysaccharidique, mais cela n'a pas été retrouvé chez l'adulte infecté par le VIH [35]. Cependant, les résultats de l'essai ANRS 114 « Pneumovac » ont permis de montrer qu'une injection par le vaccin conjugué, suivie à un mois d'un rappel par le vaccin polysaccharidique, permettait d'augmenter significativement le pourcentage de répondeurs, l'intensité et l'étenue des réponses anticorps vis-à-vis des sérotypes du pneumocoque comparativement à la vaccination par le vaccin polysaccharidique seul. Ces résultats ont été observés chez des patients ayant entre 200 et 500 CD4/mm³, traités ou non par antiviraux [36].

Au total, le vaccin polysaccharidique est recommandé chez les patients ayant des CD4 supérieurs à 500/mm³; il peut être administré chez les patients avec un taux de CD4 de plus de 200/mm³, ce d'autant qu'il existe des facteurs de risque identifiés, même si le nombre de répondeurs et le taux d'anticorps post-vaccinaux sont plus faibles. Actuellement, le vaccin conjugué n'a pas l'AMM chez l'adulte, ce qui ne permet pas encore de recommander la stratégie évaluée dans l'essai « Pneumovac ». Celle-ci permettrait d'étendre les indications de la vaccination chez les sujets ayant un taux de CD4 supérieur à 200/mm³.

Vaccin antigrippal et médicaments antigrippaux

La grippe saisonnière n'est pas plus fréquente chez les sujets infectés par le VIH, mais elle est susceptible de déterminer des manifestations plus prolongées ou de justifier une hospitalisation plus fréquemment que dans la population générale [37]. Des études épidémiologiques américaines conduites avant l'ère des multithérapies antirétrovirales avaient objectivées une majoration des hospitalisations et une surmortalité par pneumonies en période d'épidémie grippale chez des patients au stade de Sida [38, 39]. 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 [39].

L'infection grippale comme la vaccination antigrippale peuvent être responsables, chez une faible proportion de personnes infectées par le VIH, d'une élévation transitoire et modérée de la charge virale VIH, sans modification significative du nombre de lymphocytes CD4 [40].

La réponse anticorps à la primovaccination antigrippale est faible, en particulier chez les patients ayant moins de 200 CD4/mm³ [41]. Les patients sous multithérapie ont une restauration de la réponse humorale et une réponse CD4 spécifique meilleure [41, 42]. Malgré cette réponse immunitaire plus faible, l'efficacité clinique du vaccin dans des populations de patients ayant majoritairement plus de 200 CD4/mm³ apparaît bonne, avec une protection de l'ordre de 70 p. 100 [41, 43]. La vaccination antigrippale annuelle est donc recommandée en cas d'infection par le VIH.

À côté de la vaccination antigrippale, et sans la remplacer, se situe l'usage possible d'antiviraux actifs sur les virus grippaux. Il s'agit actuellement des inhibiteurs de la neuramidase (oseltamivir et zanamivir). Ils peuvent être envisagés en prophylaxie après exposition ou en traitement curatif précoce. Leur utilisation se discute, en particulier chez les personnes non vaccinées ou susceptibles de moins bien répondre à la vaccination et en cas d'inadéquation antigénique entre les souches du virus en circulation et celles du vaccin (épidémie due à un nouveau virus).

Il n'y a pas de données disponibles d'évaluation spécifique des inhibiteurs de la neuramidase chez les personnes infectées par le VIH (efficacité, tolérance, risque d'émergence de souches résistantes). Au plan des interactions potentielles avec d'autres médicaments, en particulier antirétroviraux, il faut noter que l'oseltamivir et son métabolite actif ne sont pas des substrats ou des inhibiteurs des principales iso-enzymes du cytochrome P450 et que leur élimination est urinaire. Compte tenu de la possibilité de formes cliniques plus sévères et d'une réponse imparfaite à la vaccination, l'utilisation des inhibiteurs de la neu-

ramnidase doit être envisagée, en particulier chez les personnes infectées par le VIH avec un déficit immunitaire sévère.

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

Vaccins vivants atténuerés

Vaccin BCG

En France, le BCG est contre-indiqué chez le sujet infecté par le VIH en raison du risque, à vrai dire rare, de bécigite locorégionale ou généralisée.

Les obligations vaccinales réglementaires chez l'adulte concernent certaines professions (professions de santé...) lorsque l'intradermoréaction est négative. Cette situation rare ne peut être gérée qu'au cas par cas. La contre-indication du BCG peut être certifiée. La protection induite par le BCG chez l'adulte infecté par le VIH reste d'ailleurs incertaine et probablement limitée. Le risque d'exposition professionnelle à la tuberculose doit être évité pour le personnel soignant infecté par le VIH.

Vaccin contre la fièvre jaune

Cette vaccination, seul moyen de protection contre une infection très grave, et contrôlée par les autorités sanitaires internationales est obligatoire pour les personnes résidant ou se rendant dans les zones intertropicales (15° de latitude Nord à 15° de latitude Sud) d'Afrique et d'Amérique. Il s'agit d'un vaccin vivant atténué qui serait en principe contre-indiqué. L'immunogénicité est bonne chez les patients infectés par le VIH [44, 45]. Le risque d'encéphalite post-vaccinale est faible, mais un cas d'encéphalite fatale a été rapporté chez un patient infecté par le VIH [46]. La vaccination n'est donc pas recommandée chez les sujets ayant un taux de CD4 inférieur à 200/mm³ ou à 14 p. 100. Dans cette situation, un certificat de contre-indication peut être établi. Il est accepté par certains pays mais non par d'autres. Il expose dans ce cas soit à une vaccination immédiate sur place, soit au refoulement.

Vaccin antivaricelle

La varicelle est plus sévère chez les sujets infectés par le VIH. Cependant, des infections vaccinales disséminées ayant été rapportées, le vaccin est contre-indiqué chez l'adulte infecté par le VIH (vaccins chickenpox).

SEXUALITÉ ET PRÉVENTION

Constats récents

Principales évolutions

Les données épidémiologiques et comportementales récentes témoignent du besoin de prise en compte individuelle, d'une part, de la qualité de vie affective et sexuelle des personnes et, d'autre part, sur le plan de la santé publique, de la nécessité d'obtenir une réduction de la transmission sexuelle du VIH.

Les précédentes recommandations de prise en charge pour la sexualité et la prévention du rapport d'experts de 2002 ont permis de sensibiliser les équipes soignantes dans ces domaines, mais sont loin d'avoir été mises en œuvre de manière extensive. En 2005, la plupart des personnes séropositives n'ont pas eu la possibilité d'aborder la sexualité avec

leur médecin généraliste ou hospitalier. Très peu de consultations de prévention en direction des personnes séropositives ont été mises en place, et de manière expérimentale. En revanche, ces recommandations ont appuyé la mise en œuvre d'actions associatives, où des groupes de parole sur la sexualité et la prévention ont été développés.

Contexte épidémiologique et constats des enquêtes comportementales

La recrudescence des IST ces dernières années [47] témoigne d'un relâchement des comportements préventifs, observé également dans les enquêtes comportementales et plus spécifiquement chez certains hommes homosexuels ou bisexuels, notamment séropositifs. À l'exception de l'enquête Vespa et de l'enquête « AIDES et toi », les données d'analyse comportementale spécifique chez les personnes séropositives hétérosexuelles, notamment chez les personnes migrantes/étrangères sont rares. En 2003, l'enquête Vespa a permis de documenter le comportement sexuel et affectif des personnes séropositives : 44 p. 100 d'entre elles n'avaient pas de partenaire stable au moment de l'étude, 38 p. 100 des personnes ont déclaré avoir eu des partenaires occasionnels au cours de l'année, sans préservatif dans 24 p. 100 des cas.

L'enquête presse gay 2004 montre que la part des répondants ayant eu au moins une pénétration anale non protégée dans les douze derniers mois avec des partenaires occasionnels a augmenté de 70 p. 100 entre 1997 et 2004 (19,5 p. 100 à 25,9 p. 100). En 2004, 74 p. 100 des personnes étaient engagées dans un multipartenariat et 13 p. 100 étaient séropositives pour le VIH. Les pratiques non protégées sont plus fréquentes chez les homosexuels séropositifs que chez les homosexuels non infectés : 47 p. 100 avaient eu au moins un rapport non protégé avec leur partenaire stable et 56 p. 100 avec des partenaires occasionnels.

Facteurs concourant aux prises de risque

Les enquêtes réalisées chez les personnes infectées par le VIH apportent les éléments suivants :

- le lien entre l'apparition des nouveaux traitements et la baisse des attitudes individuelles de prévention n'est pas démontré ;
- l'augmentation des pratiques sexuelles non protégées serait liée, d'une part, à un affaiblissement des normes collectives de protection, notamment dans la population homosexuelle et, d'autre part, au fait que les personnes atteintes ont des difficultés à adopter et à maintenir une conduite sexuelle sans risque à très long terme ;
- par ailleurs, la prise de risque par des partenaires séronégatifs est souvent consciente. Les facteurs pouvant concourir aux prises de risque, sont :
 - l'ignorance ou les fausses croyances sur les modes de transmission du VIH/Sida et des IST ;
 - les difficultés rencontrées dans l'utilisation du préservatif ;
 - les difficultés à communiquer sur son orientation sexuelle, sa séropositivité et les thèmes de la sexualité à moindre risque ;
 - 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 et de victimisation ;
 - le mode de vie tel que la consommation de produits qui abaissent la vigilance (alcool, drogue, psychotropes, *poppers*...) ou les normes en vigueur dans les groupes d'appartenance ;
 - des épisodes de fragilité dans la vie de couple, tels que le début de la relation, la stabilité de la relation avec l'abandon de la protection, l'établissement de nouvelles relations à l'extérieur du couple.

Fréquence des troubles de la sexualité

Les troubles de la sexualité sont fréquents chez les personnes séropositives (25 à 71 p. 100 des patients, selon les études), tant chez les hommes que chez les femmes, et quelle que soit l'orientation sexuelle [48-50]. Ces troubles sont probablement liés à l'impact de la séropositivité et aux facteurs psychologiques qui en découlent, mais aussi aux traitements.

Prise en charge clinique

Quand aborder la sexualité et la prévention ?

La vie sexuelle et affective doit être abordée avec tous les patients au même titre que l'on s'enquiert du sommeil, de l'appétit, des conditions sociales ou de l'entourage affectif. Tous les patients doivent être informés de l'existence de la prophylaxie post-exposition au VIH, pour être en mesure de la proposer à leur partenaire en cas d'accident de prévention (*voir Chapitre 16*).

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

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

- lors de la découverte de l'infection VIH. C'est l'occasion d'évaluer avec le malade 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 de la prévention doit être discutée avec le malade dans le cadre du dépistage des partenaires avec lesquels il a pu avoir des relations non protégées. Il est du rôle du soignant d'aider la personne séropositive, si elle le souhaite, à informer ces partenaires et, en tout cas, de réfléchir avec elle 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, augmentation de la transmissibilité du virus) ;

- lors de l'interruption du traitement qui augmente le risque de transmission contemporaine de la reprise de la réplication virale. De même, la recherche d'une éventuelle surinfection doit être envisagée en cas d'augmentation inexplicable 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 infection sexuellement transmise ou une hépatite virale (VHC, VHB, VHA).

Comment aborder la sexualité et la prévention ?

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

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

- les orientations sexuelles ;

- la connaissance par le(s) partenaire(s) de la séropositivité et les difficultés à dire son statut sérologique à un partenaire stable ;
- le niveau d'information sur les modes de transmission du VIH, des hépatites virales et des IST, avec proposition de vaccination contre le VHB si besoin ;
- les difficultés éventuelles dans l'usage des préservatifs et des autres moyens de prévention ;
- les capacités de négociation de rapports protégés avec ses partenaires ;
- les recours possibles au traitement post-exposition ;
- les facteurs favorisant les prises de risque, tels que la consommation d'alcool et de drogues, la dépression.
- l'appréciation par le (la) patient(e) de la qualité de ses rapports sexuels récents par rapport aux années précédentes et la présence éventuelle de troubles organiques ou psychosomatiques. Pour favoriser le dialogue, différentes questions peuvent être posées, comme : « rencontrez-vous des difficultés dans votre vie sexuelle ? » « êtes-vous satisfait de votre vie sexuelle et affective ? »

Information, dépistage et suivi des IST

Prendre en compte la sexualité et la prévention des personnes séropositives demande également d'intégrer, de manière systématique, la prévention, le diagnostic et le traitement des infections sexuellement transmissibles. Un examen clinique régulier de l'appareil génital et de l'anus est nécessaire (questionnement, examen, toucher rectal). En raison de la prévalence de certaines IST, notamment celles dues aux papillomavirus, l'examen anal doit être proposé aux hommes, quelle que soit leur orientation sexuelle, comme aux femmes.

Concernant les hépatites virales, la transmission sexuelle du VHB est très largement documentée, mais le VHA et le VHC peuvent également être transmis lors de certaines pratiques sexuelles. L'information du patient, le dépistage et 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.

Traitements médicamenteux des troubles de l'érection

Une évaluation globale de la fonction sexuelle, un examen des organes génitaux et une évaluation cardiovasculaire sont nécessaires avant la prescription d'un médicament destiné à traiter les troubles de l'érection. De plus, le traitement médicamenteux des troubles de l'érection ne s'envisage que dans le cadre d'une prise en charge globale.

Les médicaments administrés par voie orale sont principalement les inhibiteurs de la phosphodiésterase 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 phosphodiésterase 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*).

Transsexuels

Le transsexualisme est un trouble de l'identité de genre, caractérisé par le sentiment prégnant et irréversible d'appartenance au sexe opposé, dont la prise en charge est multidisciplinaire : psychologique, médicale (endocrinologue) et parfois chirurgicale. L'objectif pour ces patients est la mise en conformité de leur apparence avec leur identité intérieure [51].

Le traitement hormonal « croisé » des personnes opérées est complexe et comporte des risques potentiels [52, 53]. Ainsi les études de Gooren et al. [54, 55] montrent-elles que

l'éthinylœstradiol ne doit plus être employé dans cette indication du fait du risque accru d'accidents thrombo-emboliques [56]. La transformation, entamée par l'hormonothérapie « croisée », est poursuivie en cas d'opération de réassignation sexuelle chirurgicale.

Dans le cas du transsexualisme homme → femme, on prescrit les anti-androgènes stéroïdiens (l'acétate de cyprotérone surtout et accessoirement la spironolactone), associés aux œstrogènes par voie orale ou transdermique. Cette hormonothérapie est poursuivie après la chirurgie avec éventuellement remplacement des anti-androgènes par la progestérone naturelle.

Dans le cas de transsexualisme femme → homme, les androgènes sont prescrits par voie intramusculaire, orale ou transdermique, et sont poursuivis en post-opératoire.

Chez les personnes infectées par le VIH, il existe, d'une part, un risque d'interactions entre les traitements hormonaux et les médicaments liés au VIH et, d'autre part, des risques d'addition d'effets métaboliques délétères (insulino-résistance, diabète sucré et hyperlipidémies mixtes). Il y a peu de données concernant les interactions entre les traitements hormonaux et les antirétroviraux prescrits aux transsexuels, mais il existe des risques de variations des taux hormonaux selon l'effet inducteur ou inhibiteur enzymatique du CYP450 par les antirétroviraux, d'où la nécessité de doser l'œstradiol plasmatique en recherchant un taux compris entre 60 et 80 pg/ml. Dans cette population, les risques d'effets indésirables sont par ailleurs majorés par l'automédication fréquente et souvent inadaptée, mais dont il faut tenir compte de facto dans le suivi. L'objectif pour ces patients, outre la féminisation ou la masculinisation, est le maintien d'une thérapeutique antirétrovirale efficace, la prévention à court terme des accidents thrombo-emboliques et à long terme des risques cardiovasculaires.

Tous les patients transsexuels infectés par le VIH doivent être suivis de manière pluridisciplinaire, au moins par un endocrinologue et un spécialiste du VIH.

Points forts

- La prise en charge initiale de la personne séropositive doit être globale, intégrant des aspects thérapeutiques, psychologiques, préventifs et sociaux.
- Avant de débuter un traitement antirétroviral, un bilan précis, clinique, immunovirologique, métabolique et des facteurs de risque cardiovasculaire est essentiel pour disposer d'éléments de référence.
- Le suivi médical d'un patient bénéficiant d'un traitement antirétroviral efficace est complexe et nécessite l'implication d'une équipe hospitalière spécialisée et d'un médecin traitant formé.
- L'observance est l'un des éléments essentiels du succès thérapeutique. Les symptômes perçus et attribués au traitement par le patient, d'une part, et la dépression, d'autre part, comptent parmi les facteurs majeurs influant négativement sur l'observance. Les interventions structurées destinées à améliorer l'observance ont démontré leur efficacité.
- Les données épidémiologiques et comportementales récentes témoignent d'un besoin de prise en compte de la qualité de vie affective et sexuelle et de la nécessité d'obtenir une réduction de la transmission sexuelle.
- Chez les patients ayant un taux de CD4 supérieur à 200/mm³, outre les rappels de vaccinations du calendrier vaccinal, certaines vaccinations spécifiques (pneumocoque, grippe) et les vaccinations destinées aux voyageurs peuvent être envisagées.

Le groupe d'experts recommande (A) :

- de procéder, lors de la prise en charge initiale d'une personne infectée par le VIH, à une évaluation globale de sa situation ;
- d'informer le patient, lors du premier traitement antirétroviral, sur les objectifs du traitement, la nature, la fréquence et la gravité potentielle des effets indésirables dans une démarche d'éducation thérapeutique ;
- de réaliser chez le patient traité une synthèse annuelle, habituellement en hospitalisation de jour, suivie d'une consultation avec un médecin hospitalier spécialiste ;
- de promouvoir la formation spécifique des équipes soignantes au soutien à l'observance ;
- d'organiser des consultations spécifiquement dédiées à l'éducation thérapeutique au sein des établissements ou réseaux de santé ;
- de renforcer la formation des médecins de ville (médecins traitants) afin de favoriser une meilleure complémentarité du suivi ;
- de ne pas omettre au décours des consultations médicales le suivi gynécologique chez la femme et proctologique chez l'homme, ainsi que d'aborder les questions de sexualité et de désir d'enfant ;
- de peser le rapport bénéfices/risques des vaccinations. Il est souvent préférable d'attendre l'amélioration du statut immunitaire chez les patients fortement immunodéprimés avant de vacciner.

BIBLIOGRAPHIE

Suivi de la femme séropositive

1. MINKOFF H, FELDMAN J, DE HOVITZ J et al. A longitudinal study of human papillomavirus carriage in human immunodeficiency virus-infected and human immunodeficiency virus-uninfected women. Am J Obstet Gynecol, 1998, 178 : 982-986.
2. MASSAD LS, RIESTER KA, ANASTOS KM et al. Prevalence and predictors of squamous cell abnormalities in Papanicolaou smears from women infected with HIV-1. J Acquir Immune Defic Syndr, 1999, 21 : 33-41.
3. WRIGHT T, ELLERBROCK T, CHIASSON M et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus : prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears. Obstet Gynecol, 1994, 84 : 591-597.
4. BOUNDS W. Female Condom. Eur J Contracept Reprod Health Care, 1997, 2 : 113-116.
5. STEPHENSON JM. Systematic review of hormonal contraception and risk of HIV transmission : when to resist meta-analysis. AIDS, 1998, 12 : 545-553.
6. DIAZ T, SCHABLE B, CHU SY et al. Relationship between use of condoms and other forms of contraception among human immunodeficiency virus-infected women. Obstet Gynecol, 1995, 86 : 277-282.
7. CLARK RA, COHN SE, JAREK C et al. Perimenopausal symptomatology among HIV-infected women at least 40 years of age. J Acquir Immune Defic Syndr, 2000, 23 : 99-100.
8. CLARK RA, MULLIGAN K, STAMENOVIC E et al. Frequency of anovulation and early menopause among women enrolled in selected adult AIDS clinical trials group studies. J Infect Dis, 2001, 184 : 1325-1327. Epub 2001 Oct 2.
9. MILLER SA, SANTORO N, LO Y et al. Menopause symptoms in HIV-infected and drug-using women. Menopause, 2005, 12 : 348-356.
10. SCHOENBAUM EE, HARTEL D, LO Y et al. HIV infection, drug use, and onset of natural menopause. Clin Infect Dis, 2005, 41 : 1517-1524.

Observance

11. 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.
12. WHO. Adherence to long-term therapies, Evidence for action, 96-101, Geneva, World Health Organization, 2003.
13. 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.
14. BOUHNIK 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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 Acquire Immune Defic Syndr*, 2006, in press.
19. 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.
20. GOUJARD 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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. Paris, ANRS, 2001.

Voyages

24. Numéro thématique. Santé des voyageurs et recommandations sanitaires 2005. BEH, 2005, 24/25.
25. D'ACREMONT V, CAVASSINI ML, TARR PE et al. VIH et voyage. *Rev Méd Suisse*, 2005, 1 : 1268-1274.
26. CASTELLI F, PATRONI A. The human immunodeficiency virus-infected traveller. *Clin Infect Dis*, 2000, 31 : 1403-8.

Vaccinations

27. 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.
28. 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.
29. LAURENCE JC. Hepatitis A and B immunizations of individuals infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med*, 2005, 118 (Suppl. 10A) : 75S-83S.
30. ALBERTI A, CLUMECK N, COLLINS S et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol*, 2005, 42 : 615-624.
31. WEISSMAN S, FEUCHT C, MOORE BA. Response to hepatitis A vaccine in HIV-positive patients. *J Viral Hepat*, 2006, 13 : 81-86.

32. 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.
33. 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.
34. KROON FP, VAN DISSEL JT, RAVENBERGEN E et al. Enhanced antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccine after prior immunization with conjugate pneumococcal vaccine in HIV-infected adults. *Vaccine*, 2000, 18 : 524-530.
35. AHMED F, STEINHOFF MC, RODRIGUEZ-BARRADAS MC et al. Effect of human immunodeficiency virus type 1 infection on the antibody response to a glycoprotein conjugate pneumococcal vaccine : results from a randomized trial. *J Inf Dis*, 1996, 173 : 83-90.
36. LESPRIT P, PEDRONO G, MOLINA JM et al. Immunologic efficacy of a prime-boost strategy combining a 7-valent pneumonoccal conjugate vaccine followed by a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine vs PPV alone in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells/ μ l : results to the ANRS 114 study. 12th CROI, Boston USA, February 22-25, 2005.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. YAMANAKA H, TERUYA K, TANAKA M et al. Efficacy and immunologic responses to influenza vaccine in HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, 39 : 167-173.
42. KROON FP, RIMMELZWAAN GF, Roos MTL et al. Restored humoral immune response to influenza vaccination in HIV-infected adults treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 1998, 12 : F217-F223.
43. TASKER SA, TREANOR JJ, PAXTON WB et al. Efficacy of influenza vaccination in HIV-infected persons. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*, 1999, 131 : 430-433.
44. Chickenpox vaccines : new drugs. A favourable risk-benefit balance in some situations. *Prescrire Int*, 2005, 14 : 85-91.
45. TATTEVIN P, DEPATUREAUX AG, CHAPPLAIN JM et al. Yellow fever vaccine is safe and effective in HIV-infected patients. *AIDS*, 2004, 18 : 825-827.
46. 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.

Sexualité et prévention

47. HERIDA M, MICHEL A, GOULET V et al. L'épidémiologie des infections sexuellement transmissibles en France. *Med Mal Infect*, 2005, 35 : 281-289.
48. LERT F, OBADIA Y et l'équipe de l'enquête VESPA. Comment vit-on en France avec le VIH/Sida ? Population & Sociétés, novembre 2004, 406.
49. LALLEMAND F, SALHI Y, LINARD F et al. Sexual dysfunction in 156 ambulatory HIV-infected men receiving highly active antiretroviral therapy combinations with and without protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002, 30 : 187-190.
50. FLORENCE E, SCHROOTEN W, DREEZEN C et al. Eurosupport Group. Prevalence and factors associated with sexual dysfunction among HIV-positive women in Europe. *AIDS Care*, 2004, 16 : 550-557.

Transsexuels

51. The Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association standards of care for gender identity disorders, 6th version (2001). <http://www.hbigda.org>
52. LEVY A, CROWN A, REID R. Endocrine intervention for transsexuals. *Clin Endocrinol*, 2003, 59 : 409-418.
53. MOORE E, WISNIEWSKI A, DOBS A. Endocrine treatment of transsexual people : a review of treatment regimens, outcomes, and adverse effects. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88 : 3467-3473.

54. POLDERMAN K, GOOREN LJ, ASSCHEMAN H et al. Induction of insulin resistance by androgens and estrogens. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, *79* : 265-271.
55. ELBERS JM, GILTAY EJ, TEERLINK T et al. Effects of sex steroids on components of the insulin resistance syndrome in transsexual subjects. *Clin Endocrinol*, 2003, *58* : 562-571.
56. TOORIANS AW, THOMASSEN MC, ZWEEGMAN S et al. Venous thrombosis and changes of hemostatic variables during cross-sex hormone treatment in transsexual people. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, *88* : 5723-5729.

ANNEXE. TABLEAU DES VACCINATIONS POUR LA PERSONNE INFECTÉE PAR LE VIH

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

suite du tableau page suivante ►

Recommandations dans la population générale adulte	Recommandations en cas d'infection par le VIH
<p>Hépatite A</p> <p>Infection chronique par le virus de l'hépatite B, hépatopathie chronique,</p> <p>Risque d'exposition au VHA : voyage en zone d'endémie, jeunes des internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapée, hémophilie, polytransfusion, toxicomanie IV, homosexuels masculins</p> <p>Personnels des crèches, d'internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapée, personnels de traitement des eaux usées, personnels impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective</p> <p>Séjour dans un pays où l'hygiène est précaire, en particulier chez le voyageur porteur d'une maladie chronique du foie</p> <p>1 dose suivie d'un rappel entre 6 et 12 mois</p>	<p>Recommandée si co-infection VHB et/ou VHC, toxicomanie IV, homosexuels masculins, voyages en zone d'endémie</p>
<p>Hépatite B</p> <p>Sujets accueillis dans les institutions psychiatriques</p> <p>Risque d'exposition au VHB : partenaires sexuels multiples, voyage en zone d'endémie, toxicomanes, patients susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux, candidats à une greffe d'organe...)</p> <p>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</p> <p>Recommandée pour des séjours fréquents ou prolongés dans les pays à forte prévalence</p> <p>Obligatoire pour les personnels de santé</p> <p>2 injections espacées d'un mois, rappel à 6 mois, protocole accéléré si départ rapide</p>	<p>Recommandée pour tous les patients, avec contrôle du taux d'anticorps anti-HBs après vaccination</p>
<p>Leptospirose</p> <p>Égoutiers, employés de voirie, garde-pêche, travailleurs agricoles, en particulier des rizières, personnels de traitement des eaux usées</p>	<p>Mêmes recommandations</p>
<p>Méningocoque</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>A et C</i> <p>Voyageurs devant séjourner dans une région touchée par une épidémie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>ACYW135</i> <p>Vaccination datant de moins de 3 ans et de plus de 10 jours exigée des pèlerins se rendant à La Mecque, voyageurs exposés se rendant dans une zone à risque avéré de méningite à méningocoque W135</p> <p>1 injection 10-15 jours avant le départ</p>	<p>Mêmes recommandations</p>

suite du tableau page suivante ►

Recommandations dans la population générale adulte	Recommandations en cas d'infection par le VIH
<p>Pneumocoque (vaccin polysaccharidique 23 valences) Splénectomie, drépanocytose homozygote, syndrome néphrotique, insuffisance respiratoire, alcoolisme avec hépatopathie chronique, insuffisance cardiaque, antécédents d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque 1 injection tous les 5 ans</p>	Vaccination recommandée (<i>voir texte</i>) avec rappel tous les 5 ans
<p>Rage Personnes régulièrement exposées au virus de la rage des chauves-souris en France métropolitaine (chiroptérologues) Séjour prolongé ou aventureux et en situation d'isolement dans un pays à haut risque (Asie, en particulier en Inde). 3 injections à J0, J7, J21-J28, rappel à 1 an</p>	Mêmes recommandations Vérifier le taux d'anticorps post-vaccinal
<p>Typhoïde Séjour prolongé ou dans de mauvaises conditions dans des pays où l'hygiène est précaire 1 injection 15 jours avant le départ</p>	Mêmes recommandations
2. VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS	
<p>BCG Exigée à l'embauche pour certaines professions si intradermoréaction négative</p>	Contre-indiquée
<p>Fièvre jaune Indispensable pour tout séjour dans une zone intertropicale d'Afrique ou d'Amérique du Sud 1 injection au moins 10 jours avant le départ, validité : 10 ans</p>	Contre-indiquée en cas de déficit immunitaire sévère
<p>Rougeole-oreillons-rubéole Adultes entre 18 et 25 ans n'ayant jamais été vaccinés contre la rougeole 1 injection</p>	Absence de données chez l'adulte. Contre-indiquée en cas de déficit immunitaire sévère
<p>Rubéole Femmes de plus de 25 ans en âge d'avoir des enfants et non vaccinées</p>	Absence de données chez l'adulte. Contre-indiquée en cas de déficit immunitaire sévère
<p>Varicelle Post-exposition dans les 3 jours suivant l'exposition à un patient présentant une éruption (contrôle facultatif de la négativité de la sérologie) Personnes en contact étroit avec des immunodéprimés et dont la sérologie est négative 2 doses espacées de 4-8 semaines</p>	Contre-indiquée

6

Infection par le VIH et procréation

Les interactions entre la procréation et le VIH sont nombreuses et occupent une place importante dans la prise en charge thérapeutique. Au cours de la dernière décennie, les progrès les plus spectaculaires ont été la prévention de la transmission mère-enfant du VIH et l'accès à l'assistance médicale à la procréation (AMP) pour les couples sérodifférents. S'il n'y pas eu récemment d'essai thérapeutique sur ces sujets dans les pays industrialisés, en revanche les données d'observation, notamment à partir de cohortes prospectives, confortent les recommandations de 2004 sur l'utilisation des antirétroviraux pendant la grossesse et sur l'AMP dans ce contexte à risque viral.

Malgré l'expérience croissante, de nouvelles questions se posent. D'une part, l'utilisation des antirétroviraux dans le contexte de la procréation progresse plus rapidement que les connaissances sur leur toxicité. D'autre part, on note des insuffisances d'accès aux soins, qui concernent aussi bien la problématique de la précarité que l'offre de soins, notamment dans le domaine de l'AMP.

Ce chapitre couvre l'ensemble des aspects qui faisaient l'objet de deux chapitres distincts dans le précédent rapport d'experts. Il aborde successivement le dépistage, indispensable à l'accès aux soins, le désir d'enfant et la préparation d'une grossesse, la prise en charge des femmes enceintes, l'assistance médicale à la procréation, mais aussi l'interruption volontaire de grossesse.

DÉPISTAGE DU VIH ET PROCRÉATION

Le dépistage du VIH doit être encouragé à toute consultation ayant trait à la procréation et pour les deux membres des couples : en premier lieu lors d'une grossesse, mais aussi au cours de l'examen prénuptial, pour un désir de grossesse, en cas d'infertilité, pour la discussion de la contraception ou lors d'une interruption volontaire de grossesse.

Les médecins qui rencontrent les hommes et femmes en âge de procréer, notamment les gynécologues, les obstétriciens et les généralistes, doivent être sensibilisés à l'importance de ce dépistage, formés à la manière de le proposer pour en favoriser l'acceptation, et ils doivent savoir quelles informations et conseils élémentaires prodiguer aux patients lors de la remise du résultat, que celui-ci soit positif ou négatif. Le dépistage des 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 transmission mère-enfant (TME). Aujourd'hui encore, un tiers des femmes

enceintes infectées découvrent leur séropositivité à l'occasion de leur grossesse (source : enquête périnatale française, 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. » La proposition de test ainsi que le rendu du résultat ne sont pas, malheureusement, toujours effectués dans le cadre d'une consultation permettant l'information et l'éducation des patientes.

Un débat oppose les partisans de conserver le caractère volontaire et ceux d'un dépistage obligatoire dans l'intérêt de l'enfant. Le Conseil national du Sida s'est prononcé le 14 mars 2002 contre son caractère obligatoire. Au vu des aspects éthiques et de santé publique, le groupe d'experts réaffirme l'importance de « convaincre plutôt que contraindre » les femmes enceintes au dépistage du VIH.

En effet, la prise en charge de l'infection par le VIH, tant chez la mère que chez l'enfant, nécessite une adhésion et une participation active de la mère. Par ailleurs, une enquête périnatale récente (ministère de la Santé/Inserm U149) confirme que le dépistage en cours de grossesse est très rarement refusé par les femmes (1,5 p. 100 de refus en métropole, 0,5 p. 100 dans les DOM). En revanche, le dépistage n'est pas toujours proposé par le médecin, contrairement à ce que stipule la circulaire.

Afin de détecter les séroconversions en cours de la grossesse, il est recommandé de proposer le dépistage une deuxième fois au cours de la grossesse, conformément à l'avis du Conseil national du Sida, aux femmes séronégatives exposées à un risque particulier. Cette recommandation est trop peu suivie en pratique et doit être mieux diffusée. Le test doit être proposé à la visite du 6^e mois (en même temps que le dépistage obligatoire de l'hépatite B) aux femmes :

- dont le partenaire ou le conjoint est infecté par le VIH ;
- débutant une prise en charge à un stade avancé de la grossesse ;
- ayant précédemment refusé le dépistage du VIH ;
- dont le partenaire ou le conjoint n'a pas effectué un test de dépistage à l'occasion de cette grossesse (*voir plus loin*) ;
- ayant des partenaires multiples ;

Si le risque semble élevé, un contrôle supplémentaire peut être proposé à l'accouchement.

Lors de l'accouchement

Chez une femme qui n'a pas bénéficié d'un test en cours de grossesse, il est recommandé de proposer systématiquement le dépistage du VIH lors de l'accouchement. C'est notamment le cas pour les femmes non suivies pour leur grossesse. Un test rapide sera effectué, en prévenant la femme de la possibilité d'un faux positif. Dans tous les cas, la femme doit être informée des résultats du test et le test rapide doit être confirmé par un test de dépistage classique sur un deuxième prélèvement.

Chez les futurs pères et partenaires de la femme enceinte

Il est recommandé de proposer systématiquement un dépistage du VIH à tout conjoint ou partenaire d'une femme enceinte. Si le futur père n'est pas présent à la consultation pré-natale, cette proposition doit passer par la femme enceinte. Le test fait partie de l'examen du 4^e mois du futur père, prévu par l'Assurance maladie dans le cadre du suivi de la grossesse. Le gynécologue-obstétricien et la sage-femme, mais aussi le médecin généra-

liste ont chacun un rôle important à jouer pour le succès de ce dépistage. Il est urgent de promouvoir ce dépistage auprès des médecins et du public.

Lors de l'examen prénuptial et préconceptionnel

La découverte d'une séropositivité avant une éventuelle grossesse permet de préparer sa prise en charge dans de meilleures conditions. Ainsi, toute consultation où un médecin reçoit une femme ou un couple désireux d'avoir un enfant doit permettre de les informer sur l'infection par le VIH et de proposer une sérologie VIH.

Dans le cadre des traitements d'infertilité

Avant toute assistance médicale à la procréation (AMP), les lois de bioéthique obligent aux dépistages de la syphilis, de la rubéole et de la toxoplasmose (en l'absence d'immunité ancienne connue), de l'hépatite B, de l'hépatite C et du VIH. Ces recommandations doivent également être appliquées lors de toute exploration et de tout traitement d'une stérilité. En cas de séropositivité pour le VIH ou d'hépatite virale chronique, le couple peut être orienté vers une prise en charge adaptée faisant, si nécessaire, intervenir un centre d'AMP en contexte viral.

Dans le cadre de l'IVG

Il est recommandé de rechercher les principales infections sexuellement transmissibles (IST), dont le VIH, chez les femmes qui demandent une IVG. Il s'agit, en effet, d'une population plus exposée. La séroprévalence du VIH est quatre fois plus élevée lors d'une IVG que lors d'une grossesse poursuivie (enquête Prévagest). La demande d'IVG est donc une occasion importante pour informer ces femmes sur l'infection par le VIH, sur ses modes de transmission, sur l'importance du dépistage, sur la prévention et sur la contraception.

DÉSIR D'ENFANT

Avoir des enfants fait partie des aspirations légitimes de nombreux hommes et femmes infectés par le VIH. Dans l'enquête VESPA (ANRS EN12 VESPA), 33 p. 100 des femmes et 20 p. 100 des hommes hétérosexuels déclaraient avoir un désir d'enfant. Ce projet d'enfant pose toutefois des questions spécifiques, liées au pronostic de l'infection par le VIH et d'éventuelles co-infections, aux indications thérapeutiques, au choix des traitements et aux modalités de la conception. Un objectif important est d'éviter que des couples cessent de protéger leurs rapports sexuels dans le but de concevoir un enfant. Dans tous les cas, les couples doivent recevoir des informations et conseils adaptés à leur situation et, si nécessaire, une prise en charge plus spécialisée. Il faut rappeler que la fertilité de la femme baisse rapidement à partir de 35 ans.

Le projet d'enfant est souvent une démarche de couple, mais émane parfois d'une seule personne. Sans imposer une attitude normative, il est important d'encourager la confiance dans le couple, qui comprend le partage de la connaissance de la séropositivité.

Prise en charge préconceptionnelle de la femme

L'éventualité d'une grossesse à venir est parfois formulée par la patiente, mais n'est pas toujours explicite. Elle doit être prise en compte chez toute femme en âge de procréer et,

sans y voir une incitation, il est important d'aborder précocement l'éventuel désir d'enfant, pour anticiper une prise en charge adaptée.

Évaluation initiale

Elle doit tenir compte de plusieurs éléments :

- la situation médicale (état clinique et immunovirologique actuel), mais aussi les antécédents, en recueillant notamment le nadir des CD4 et leur évolution ;
- les traitements antirétroviraux actuels, mais aussi l'historique (avec les motifs de changements, les intolérances, les tests génotypiques de résistance) ;
- le statut VHC et VHB ;
- le contexte supposé de fertilité : antécédents de grossesse, notion de stérilité du couple, âge de la femme ;
- la situation de couple, la connaissance de la séropositivité par le conjoint, le statut sérologique du partenaire.

Informations sur la grossesse

Le praticien doit informer le plus complètement possible le couple sur les risques particuliers :

- la grossesse n'est pas un facteur aggravant l'évolution de l'infection par le VIH ;
- le risque principal est la transmission du virus de la mère à l'enfant ;
- les moyens de prévention sont efficaces, notamment les traitements antirétroviraux qui sont indispensables ;
- ces traitements comportent des risques d'effets indésirables pour la mère et son enfant, nécessitant un suivi régulier ;
- l'observance thérapeutique est particulièrement importante pour obtenir et maintenir une charge virale indétectable ;
- 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 l'éventuelle toxicité des antirétroviraux.

Choix des stratégies thérapeutiques

Plusieurs situations thérapeutiques sont possibles au vu de la grossesse (*voir plus loin*), dont les grandes lignes sont :

- la patiente n'est pas traitée et ne nécessite pas de traitement : le traitement sera débuté en cours de grossesse ;
- la patiente n'est pas traitée et doit commencer un traitement antirétroviral : il faut choisir des molécules les plus compatibles avec une grossesse et, si possible, s'assurer de la tolérance et de l'efficacité du traitement avant de débuter la grossesse ;
- la patiente est traitée, son traitement est efficace et compatible avec la grossesse : ce traitement doit être poursuivi ;
- la patiente est traitée mais ses résultats ne sont pas optimaux (charge virale non contrôlée, $CD4 < 200 \text{ mm}^3$) : il faut évaluer les causes de l'échec (observance, résistances, sous-dosages, interactions, etc.) et adapter le traitement ;
- la patiente reçoit un traitement déconseillé lors d'une grossesse : on le remplacera par un traitement compatible avec la grossesse, sans compromettre son efficacité, en fonction des antécédents et du profil de résistance.

Préparation de la grossesse

Comme pour toute femme, la préparation de la grossesse est l'occasion de vacciner contre la rubéole (en l'absence de déficit immunitaire franc) si la sérologie est négative, de proposer la vaccination VHB aux femmes non immunisées pour ce virus, de prescrire une supplémentation en acide folique (0,4 mg/j à débuter au moins 2 mois avant la conception

et à poursuivre jusqu'au 2^e mois de grossesse) et d'encourager l'arrêt de l'usage de l'alcool, du tabac et d'autres drogues.

Place de l'auto-insémination

L'intérêt de l'auto-insémination est d'autant plus grand que le compagnon est séronégatif pour le VIH. Elle permet d'éviter tout risque de transmission virale de la femme à l'homme.

La technique consiste à récupérer le sperme soit dans le préservatif masculin ou féminin (sans spermicides) après un rapport protégé, soit dans un réceptacle. Le recueil dans le préservatif masculin pourrait être moins efficace en raison de la présence de spermicides dans certains préservatifs lubrifiés, laquelle est signalée par les fabricants disposant de la NF (à vérifier auprès du pharmacien), mais aussi en raison de l'adhésion du sperme aux parois du préservatif.

Le sperme doit être prélevé dans une seringue de 10 à 20 ml et déposé au fond du vagin. Il faut expliquer au couple les bases de la physiologie du cycle menstruel afin qu'il sache à quel moment pratiquer ces auto-inséminations, voire établir une courbe ménothermique pour guider la réalisation de l'insémination dans les 2 ou 3 jours qui précèdent la montée thermique. La courbe de température peut être remplacée par des bandelettes urinaires détectant l'ovulation.

Il faudra tenir compte de l'âge de la patiente. Pour une femme jeune (< 35 ans), un délai d'un an semble raisonnable pour envisager un bilan de stérilité en cas d'échec des auto-inséminations.

En cas d'antécédents d'infertilité, ou de pathologie pourvoyeuse de stérilité (par exemple, maladie connue des trompes) ou lorsque l'âge est avancé (> 38 ans), un bilan initial de fertilité est recommandé d'emblée, identique à celui d'une femme non infectée.

Situations où une grossesse est déconseillée

Plutôt que des contre-indications formelles et définitives, il existe des situations préoccupantes qui doivent faire l'objet de mises en garde fortes auprès de la patiente :

- maladie aiguë en cours (infection opportuniste ou autre) ;
- échec virologique sans perspective, à court terme, de bénéficier d'un traitement capable de rendre indétectable la charge virale : multirésistances, intolérances sévères aux traitements disponibles et/ou charge virale élevée et/ou CD4 inférieurs à 200/mm³ ;
- impossibilité de modifier un traitement antirétroviral comportant des molécules contre-indiquées pendant la grossesse ou pour lesquelles aucune donnée clinique n'est disponible (molécules en développement, par exemple) ;
- situation sociale critique (absence de logement et de ressources...) ;
- alcoolisme ou usage actif de drogue.

L'avis du médecin pourra d'autant mieux être entendu qu'il proposera simultanément un accompagnement, concerté avec l'ensemble de l'équipe, pour tenter de résoudre ou au moins d'améliorer les problèmes rencontrés par la femme et/ou le couple et permettre ainsi d'espérer concevoir un enfant dans de meilleures conditions. Si une grossesse survient malgré tout, une interruption médicale de grossesse peut être discutée.

Prise en charge préconceptionnelle de l'homme infecté par le VIH

L'homme doit être accompagné dans son projet d'enfant en tenant compte de la prévention des risques de contamination virale dans le couple. Il faut encourager une bonne qualité de suivi et d'observance thérapeutique. Lorsqu'une pathologie grave évolutive (directement liée ou non au VIH) compromet le pronostic vital, il faut savoir mettre en garde avec empathie le couple quant aux conséquences possibles pour l'enfant.

Quant aux risques pour l'enfant, il n'existe pas de transmission verticale père-enfant du VIH. Les traitements du VIH n'ont pas de retentissement connu sur la descendance.

Hépatites virales : co-infection et procréation

Il faut tenir compte et informer des risques de transmission des virus dans le couple et de la mère à l'enfant ainsi que du risque de toxicités médicamenteuses, notamment avec la ribavirine.

Chez la femme

Co-infection par le VHC

La ribavirine est strictement contre-indiquée en cas de grossesse, car elle est mutagène, génotoxique et tératogène chez l'animal ; un délai de 4 mois après la fin du traitement est recommandé avant la conception.

Compte tenu de l'existence d'un traitement potentiellement curatif, il faut envisager de traiter la femme avant la grossesse, en fonction du degré de fibrose et des chances d'éradiquer ce virus selon le génotype VHC ; en cas de traitement, la patiente doit accepter de repousser sa grossesse de 16 mois environ (1 an de traitement plus 4 mois de délai après la ribavirine).

Co-infection par le VHB

En raison de l'activité de certains antirétroviraux sur le VHB, le choix du traitement doit être fait en concertation avec les hépatologues, selon l'existence d'une indication à traiter ou pas le VHB, et des risques en cas de grossesse de l'adéfovir (contre-indiqué) et du ténofovir (déconseillé).

Chez l'homme

De même que pour le VIH, il n'y a pas de transmission VHC directe père-enfant, la question étant plus discutée pour le VHB, car certaines études suggèrent le risque d'intégration dans le génome cellulaire. La ribavirine doit donc être arrêtée 7 mois avant la conception du fait de sa génotoxicité. Lorsque l'indication thérapeutique ne peut être différenciée, il est possible de réaliser une congélation du sperme avant traitement, en l'absence de contre-indication à la procréation.

Que la femme ou l'homme soit traité, la survenue d'une grossesse sous ribavirine ne doit pas conduire à une interruption médicale systématique de la grossesse, mais à une réflexion au cas par cas.

Quand faut-il adresser un couple pour une aide à la procréation ?

Les deux situations pouvant amener un couple à demander une AMP dans un contexte de séropositivité VIH sont la prévention de la transmission virale dans le couple et le traitement d'une stérilité (*voir plus loin*). Il faut noter que l'AMP implique directement les médecins, qui ont la responsabilité d'accepter ou de refuser la demande en l'état actuel de la situation, dans le contexte des lois de bioéthique.

Demande d'adoption

L'adoption d'un enfant peut être envisagée lorsque tous les recours en AMP sont épuisés, ou bien par choix. Il n'y a 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 de la DDASS. Les conjoints doivent être

mariés pour une adoption en tant que couple ; en cas d'adoption par un célibataire, l'adopté n'aura de lien qu'à l'égard du seul parent adoptant.

INTERRUPTION VOLONTAIRE DE GROSSESSE (IVG)

Des données déjà anciennes indiquent que la proportion d'IVG chez les femmes infectées par le VIH est du même ordre que dans la population générale. L'infection par le VIH ne constitue plus un motif d'interruption médicale de grossesse, sauf dans des situations particulières où la vie de la femme est en danger ou lorsqu'il n'est pas possible de réaliser une prévention efficace de la TME.

En France, l'IVG est autorisée jusqu'à 14 semaines. La séropositivité pour le VIH ne doit pas être un obstacle à l'accès à l'IVG, ni modifier le choix de la méthode d'interruption de grossesse. Il n'existe actuellement aucune donnée sur une éventuelle interaction entre les antirétroviraux et la mifépristone et le misoprostol ; ainsi les doses recommandées pour ces produits dans le cadre de l'avortement médicamenteux sont-elles les mêmes que chez les femmes séronégatives.

Si la séropositivité est découverte au moment de l'IVG, la femme devra être adressée à un service spécialisé dans la prise en charge du VIH. Dans tous les cas, une contraception appropriée devra lui être proposée (*voir Chapitre 5*).

GROSSESSE

Chez une femme qui ne nécessite pas encore de traitement au long cours, le traitement antirétroviral est toujours nécessaire pour la prévention de la TME. Lorsqu'un traitement est nécessaire pour sa propre santé, il doit être optimal, selon les mêmes règles qu'en dehors de la grossesse.

Actuellement en France, l'indication du traitement chez la femme enceinte est la prévention de la TME dans presque la moitié des cas. Depuis quelques années, un large consensus est établi pour utiliser les multithérapies, quel que soit l'état immunovirologique de la femme. Cette utilisation 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 est un moyen efficace de prévention de la TME. Aujourd'hui, la plupart des femmes enceintes infectées par le VIH en France reçoivent des multithérapies.

Toutefois, le choix parmi les différentes options envisageables n'est pas simple, car la plupart des données disponibles sont issues d'études d'observation et manquent soit de puissance, soit de recul pour conclure quant aux bénéfices/risques du traitement. Le choix des molécules antirétrovirales et le choix du moment de leur introduction durant la grossesse doivent avoir pour but de prévenir le mieux possible la TME, tout en limitant les risques de résistance et de toxicité pour la mère et pour l'enfant.

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, fondée 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, habituées à cette prise en charge. Le choix du traitement médical préventif, du mode d'accouchement et du traitement prophylactique du nouveau-né doivent relever d'une concertation multidisciplinaire entre l'équipe obstétricale, le référent VIH et le pédiatre. Dans le cas d'une co-infection par les virus des hépatites, il conviendra d'associer l'hépatologue.

Données de la littérature

Données épidémiologiques françaises

D'après les données de l'enquête périnatale française (EPF), une cohorte prospective soutenue par l'ANRS, le nombre d'accouchements de femmes infectées par le VIH a plus que doublé en une décennie. Le nombre d'inclusions dans cette cohorte étant de plus de 1 000 par an depuis 2000, et en estimant qu'elle rassemble près de 70 p. 100 des accouchements de femmes infectées par le VIH, il y aurait environ 1 500 accouchements par an. Cela correspond à une séroprévalence en France de l'ordre de 2 p. 1 000 chez les femmes qui accouchent. Dans l'EPF, un tiers des naissances enregistrées surviennent chez des femmes qui ont déjà accouché une fois ou plus depuis qu'elles connaissent leur séropositivité VIH. La plupart des femmes ont été contaminées par voie hétérosexuelle, et 60 p. 100 sont originaires d'Afrique noire subsaharienne. Un tiers des femmes découvrent leur séropositivité à l'occasion de la grossesse.

Prévention de la transmission mère-enfant

Grâce, notamment, aux traitements antirétroviraux, la TME du VIH-1 a été fortement réduite en France, se stabilisant entre 1 et 2 p. 100 (contre 15-20 p. 100 en l'absence de traitement). Cela représente une quinzaine de cas de transmission mère-enfant par an. À ceux-ci s'ajoutent plusieurs cas qui surviennent alors que la mère n'a pas eu de dépistage VIH ou a fait une séroconversion pendant la grossesse (*voir p. 82*).

Les échecs de la prévention sont donc liés autant à des carences de la prise en charge qu'à des échecs thérapeutiques vrais. L'accès aux soins, notamment au suivi prénatal précoce et régulier, pose des problèmes, en particulier pour les femmes étrangères en situation irrégulière et dans les départements français d'Amérique (DFA).

L'absence totale de traitement prophylactique est un problème sérieux, mais heureusement peu fréquent. Dans l'EPF, 3 p. 100 des femmes ne reçoivent aucun traitement pendant la grossesse ; elles contribuent pour 20 p. 100 aux cas de TME. Il s'agit principalement de refus de traitement.

Les cas résiduels de transmission chez les femmes suivies et traitées pendant leur grossesse ont été récemment analysés. Cette TME demeure supérieure à 1 p. 100 dans l'EPF. Parmi ces cas de transmission, plusieurs facteurs de risque ont été mis en évidence :

- des complications obstétricales, notamment un accouchement prématuré ; pour les naissances avant 33 semaines d'aménorrhée (SA), le taux de TME est de 6,8 p. 100 versus 1,2 p. 100 pour les enfants nés à terme ou modérément prématurés ;
- une prise en charge tardive, au 3^e trimestre de la grossesse, voire au moment de l'accouchement (la découverte de l'infection à l'accouchement est toutefois exceptionnelle en France métropolitaine) ;
- un traitement débuté tardivement ; la durée moyenne du traitement pendant la grossesse est plus faible chez les mères ayant transmis le virus que chez celles qui ne l'ont pas transmis (10,5 semaines versus 16 semaines) ;
- des défauts d'observance ; on note que 9 p. 100 des femmes dans l'EPF ont une concentration d'ARN VIH-1 plasmatique supérieure à 10 000 copies/ml à l'accouchement, indépendamment du type de traitement ; 50 p. 100 des cas de transmission de l'EPF surviennent dans cette situation virologique.

Ces données confirment l'importance pronostique de la charge virale plasmatique à l'accouchement chez les femmes traitées. Le taux de TME est de 0,6 p. 100 pour une concentration d'ARN VIH-1 inférieure à 1 000 copies/ml (0,3 p. 100 lorsqu'il est inférieur à 50 copies/ml), de 1,5 p. 100 pour un ARN VIH entre 1 000 et 10 000 et de 7,3 p. 100 lorsque l'ARN VIH dépasse 10 000 copies/ml. Néanmoins, il n'existe pas de seuil au-dessous duquel le risque est nul.

Le niveau de charge virale apparaît comme un facteur plus prédictif que le type de traitement. En l'absence d'essai thérapeutique contrôlé, il est difficile de déterminer l'efficacité relative des différents types de traitement antirétroviral. Le taux de TME observé est équivalent, que la mère ait reçu une trithérapie incluant un IP, une bithérapie par la zidovudine et la lamivudine ou une monothérapie de zidovudine. Cela ne signifie pas que les mono- et bithérapies sont aussi efficaces que les multithérapies, mais seulement qu'elles ont été prescrites chez des femmes à plus faible risque de TME. À l'inverse, certaines femmes ayant une prescription de multithérapie conservent néanmoins une charge virale élevée. Il semble s'agir plus de défauts d'observance que d'échecs thérapeutiques. Cela explique qu'entre 1997 et 2004, bien que la proportion de femmes traitées par multithérapie pendant la grossesse ait augmenté de 2 à 77 p. 100, le taux de TME n'ait pas diminué de façon significative.

Concernant le mode d'accouchement, les données de l'EPF ne mettent pas en évidence d'effet protecteur de la césarienne programmée en cas de charge virale plasmatique maternelle faible (< 1 000 copies/ml). Il n'est pas pour autant possible de déterminer un seuil au-dessous duquel la césarienne n'aurait plus aucun effet protecteur. Ces résultats concordent avec ceux des ACTG aux États-Unis, mais pas avec ceux d'une étude de cohorte européenne. Il faut rappeler que l'effet protecteur de la césarienne programmée a été clairement démontré chez des femmes ne recevant pas d'antirétroviraux et dans le cadre d'une prophylaxie par la zidovudine en monothérapie avec, dans ce cas, un taux de TME de l'ordre de 1 p. 100. En revanche, il n'a jamais été démontré d'effet bénéfique lorsque la césarienne est effectuée en urgence. Enfin, la césarienne expose la mère à une morbidité, notamment infectieuse, accrue par rapport à la voie basse, surtout s'il s'agit d'une césarienne en urgence.

Tolérance des antirétroviraux pendant la grossesse

Les données cliniques pour chaque molécule dépendent avant tout de leur ancienneté et sont plus issues de cohortes et de registres que d'essais thérapeutiques. Les données de toxicologie préclinique, et même les études animales, sont souvent difficiles à transposer à l'utilisation clinique. La mise en évidence d'effets indésirables ne signifie donc pas toujours qu'il faille renoncer à l'utilisation d'un produit. Les données sont réactualisées périodiquement sur le site américain HIVinfo.

Toxicité pour la mère

- *Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI).* Leur toxicité mitochondriale peut être responsable de manifestations de type neuropathie périphérique, myosite, pancréatite, stéatose hépatique et acidose lactique (*voir Chapitre 12*). Plusieurs cas d'acidose lactique ont été rapportés avec une stéatose et/ou une pancréatite au 3^e trimestre de la grossesse ; ces femmes recevaient des traitements au long cours par l'association stavudine + didanosine, sauf une qui recevait stavudine + lamivudine. L'association stavudine + didanosine est donc contre-indiquée durant la grossesse. Les toxicités de la zidovudine sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse, notamment l'anémie et la neutropénie. Les données de pharmacovigilance concernant l'abacavir ne semblent pas indiquer que la grossesse majore le risque d'hypersensibilité. Les données de tolérance de l'emtricitabine en cours de grossesse sont limitées, mais la bonne tolérance de la lamivudine proche de cette molécule est rassurante. La tolérance du ténofovir au cours de la grossesse reste à évaluer, le principal effet indésirable en dehors de la grossesse étant la toxicité rénale.

- *Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).* La névirapine comporte des risques de toxidermie et d'hépatotoxicité, qui surviennent durant les premières semaines du traitement. Le risque de toxidermie est 5 à 7 fois plus fréquent chez les femmes que chez les hommes, de même que le risque d'hépatotoxicité, qui est 10 fois plus

élevé chez les femmes ayant plus de 250 CD4/mm³. Des cas mortels de toxidermie et d'hépatite liées à la névirapine pendant la grossesse ont été rapportés. L'initiation d'un traitement au long cours par la névirapine est donc déconseillée ; si ce traitement est déjà en place et bien toléré au moment du début de la grossesse, il peut être poursuivi sous couvert d'une surveillance attentive.

• *Inhibiteurs de protéase (IP)*. La grossesse est un facteur de risque habituel d'intolérance au glucose ou de diabète, qui sont favorisés par un traitement comportant des IP. Ce risque a été mis en évidence par de grandes études de cohorte américaines [43].

• *Prématurité et multithérapie*. Le risque de prématurité associé à la prise d'une multithérapie pendant la grossesse, initialement décrit par des équipes européennes, est maintenant confirmé dans des cohortes américaines [5] et dans l'EPF. Dans la cohorte française, le taux de prématurité est de 15 p. 100 sous multithérapie versus 10 p. 100 sous mono- ou bithérapie. Il n'y a pas d'association à une molécule précise. Cette prématurité est surtout modérée (33-36 SA) et n'est pas associée à une augmentation du risque de TME dès lors que le traitement est virologiquement efficace.

Toxicité pour l'enfant

• *Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)*. Toutes ces molécules passent le placenta. Malgré des tests de tératogénicité positifs chez l'animal pour l'abacavir, la stavudine, le ténofovir et la zidovudine, aucune augmentation du taux de malformations n'a été signalée chez les nouveau-nés exposés.

L'anémie est fréquente, ainsi que la neutropénie, après l'exposition à des traitements comportant la zidovudine, mais elle est en règle réversible à l'arrêt de la prophylaxie. Toutefois, une inhibition modérée mais durable de l'hématopoïèse (polynucléaires, lymphocytes, plaquettes) sur plusieurs années est retrouvé dans différentes cohortes.

L'interaction avec l'ADN mitochondrial est mieux connue, ainsi que ses conséquences cliniques. Une hyperlactatémie significative est fréquente, le plus souvent asymptomatique, habituellement réversible à l'arrêt du traitement. Elle est isolée ou associée à une élévation des LDH, des CPK, des transaminases et/ou de la lipase. Dans la cohorte française, 0,3 à 1 p. 100 des enfants exposés à la zidovudine ou à l'association zidovudine + lamivudine présente une symptomatologie clinique, biologique et radiologique compatible avec un dysfonctionnement mitochondrial persistant. L'essentiel de la symptomatologie est neurologique (hypertonie, retard cognitif, convulsions, troubles du comportement). L'évolution à long terme de ces symptômes est inconnue. Le risque semble plus important après une exposition à l'association zidovudine + lamivudine qu'avec la zidovudine seule.

Une autre préoccupation sur l'utilisation des analogues nucléosidiques vient de leur possible génotoxicité puisque tous ont – à des degrés divers – des interactions avec l'ADN humain. Ces interactions doivent être soigneusement évaluées, même si leurs conséquences éventuelles sont à ce jour inconnues.

La proportion croissante de patientes traitées par le ténofovir ou par l'association fixe ténofovir + emtricitabine nécessite une vigilance accrue. Le nombre d'enfants exposés au ténofovir est toutefois encore très modeste. Il existe un risque potentiel de toxicité rénale et de troubles de l'ossification. Des études sont nécessaires pour évaluer le retentissement réel de l'exposition in utero.

• *Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)*. L'efavirenz est contre-indiqué dès le premier trimestre en raison du risque malformatif pour le système nerveux central. Chez l'enfant, plusieurs observations d'anomalies du tube neural ont été rapportées après l'exposition à l'efavirenz pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse.

Les données sur la névirapine concernent surtout la monodose, qui passe bien la barrière placentaire. Les effets sur le fœtus en cas d'emploi en continu durant la grossesse n'ont pas été étudiés.

• *Inhibiteurs de protéase (IP).* Le passage transplacentaire est généralement faible mais diffère selon les molécules. Il est pratiquement nul pour le saquinavir et varie selon les individus pour les autres IP. Les données de cancérogenèse animale sont positives pour toutes les molécules pour lesquelles ce paramètre est disponible. Au vu des données disponibles, la tératogénétilté animale est considérée comme inexisteante ou non significative. Aucune anomalie morphologique n'a été repérée jusqu'à présent dans les différentes cohortes.

Les données de tolérance concernant les IP récemment disponibles (atazanavir, tipranavir, darunavir) sont insuffisantes. Du fait du passage transplacentaire de la bilirubine libre, les conséquences d'une hyperbilirubinémie liée à l'atazanavir chez la mère doivent faire l'objet d'une vigilance accrue chez le nouveau-né exposé.

• *Inhibiteurs de fusion.* Le passage transplacentaire de l'enfuvirtide est improbable au vu de ses propriétés physicochimiques, mais non étudié. Les données de tératogénétilté sont négatives. L'expérience en clinique est beaucoup trop faible pour tirer une quelconque conclusion.

Pharmacologie des antirétroviraux chez la femme enceinte

La grossesse influence la pharmacologie de la classe des IP. Une diminution significative des concentrations plasmatiques au 3^e trimestre a été mise en évidence pour les molécules étudiées : l'indinavir, le nelfinavir et le lopinavir/r (*voir Chapitre 10*).

Résistance aux antirétroviraux

La question comporte deux aspects différents : la prévalence des variants résistants acquis lors de la primo-infection et le risque de sélection de souches virales résistantes. De nombreuses données dans les pays en développement montrent que l'utilisation d'une prévention par la névirapine en monodose à l'accouchement entraîne fréquemment la sélection de virus résistants, ce qui risque de compromettre l'avenir thérapeutique de la mère, et celui de l'enfant s'il est infecté. L'utilisation d'une bithérapie zidovudine + lamivudine entraîne un risque de résistance à la lamivudine si elle ne permet pas un contrôle de la charge virale. La monothérapie par la zidovudine, telle qu'elle est utilisée pour la prophylaxie de la TME, entraîne plus exceptionnellement des résistances. La meilleure prévention du phénomène de résistance est d'assurer une réduction maximale de la charge virale par un traitement puissant chez la mère.

Co-infection par les virus des hépatites

Virus de l'hépatite C

Le taux de TME est d'environ 14 p. 100 (versus 4 p. 100 en cas de mono-infection par le VHC). Le rôle protecteur du traitement antirétroviral vis-à-vis de la transmission du VHC est suspecté, mais non démontré. Ainsi l'enfant né d'une mère co-infectée a-t-il aujourd'hui plus de risque d'être contaminé par le VHC que par le VIH. Une virémie VHC élevée est un facteur de risque de transmission. Aucune mesure prophylactique n'a démontré formellement son utilité pour prévenir cette transmission, y compris la réalisation d'une césarienne programmée.

Virus de l'hépatite B

Le risque de TME est très élevée ; il est fonction de la virémie VHB. La prévention est efficace dans plus de 95 p. 100 des cas. Il s'agit de la séro vaccination de l'enfant à la naissance : Ig anti-VHB IV (30 UI/kg) à J0 et vaccination à J0, M1 et M6. La lamivudine a été envisagée en prophylaxie de la TME du VHB, mais son efficacité n'a pas été étudiée.

Recommandations 2006 pour la prévention de la TME

Traitement

Le traitement relève d'une décision collaborative, multidisciplinaire, qui ne doit jamais être prise dans l'urgence, sauf en cas de diagnostic très tardif. Toute femme nécessitant un traitement pour sa propre santé doit bénéficier d'une multithérapie optimale, en choisissant autant que possible les médicaments sans toxicité avérée pour elle et pour l'enfant. Lorsqu'un traitement potentiellement toxique ou tératogène est nécessaire, il faut en informer la patiente et renforcer la surveillance. Lorsque le traitement est prescrit spécifiquement pour prévenir la TME, il doit permettre d'atteindre une charge virale plasmatique indétectable, ce qui implique habituellement l'utilisation d'une multithérapie.

La patiente doit être impliquée dans les décisions et recevoir une information claire et individualisée sur la nécessité du traitement, son efficacité préventive, mais aussi sur les incertitudes concernant sa toxicité potentielle. Elle doit être informée des modalités du suivi, du traitement de l'enfant et des raisons de la contre-indication de l'allaitement au sein.

Pour le succès de la prise en charge, l'importance de l'observance en cours de grossesse doit être abordée systématiquement, y compris si la femme est déjà traitée. Il faut prendre en compte ses difficultés éventuelles, sociales et administratives, psychologiques ou psychiatriques, sa compréhension et son adhésion à la stratégie thérapeutique.

Par ailleurs, il faut encourager les femmes qui n'ont pas révélé leur séropositivité VIH à leur compagnon de le faire. Outre le risque de transmission virale dans le couple, le secret pose des problèmes parfois sérieux pour la prise en charge de l'enfant et son équilibre psychique. Il faut rappeler que la loi du 4 mars 2002 renforce la notion d'autorité parentale partagée, donc le droit du père autant que celui de la mère de connaître et de consentir aux traitements et aux soins apportés à l'enfant dès lors qu'il a été reconnu.

Quelles molécules choisir ? (Tableau 6-I)

On choisira habituellement une multithérapie comportant 2 INTI et 1 IP. Les deux INTI sont classiquement la zidovudine et la lamivudine sauf cas particuliers (*voir Chapitre 9*). L'association stavudine + didanosine est contre-indiquée en raison du risque d'acidose lactique. Les données concernant le ténofovir pendant la grossesse sont insuffisantes pour l'instant, et l'on ne peut recommander à l'heure actuelle l'utilisation de cette molécule si d'autres choix sont possibles. L'initiation de l'abacavir n'est pas recommandée en raison du risque de syndrome d'hypersensibilité, même s'il ne semble pas accru au cours de la grossesse. L'association de trois INTI n'est pas recommandée en raison du risque additif de toxicité mitochondriale chez le fœtus. Enfin, il n'y a pas d'argument actuel pour ajouter de la zidovudine au traitement antirétroviral d'une femme enceinte, si celui-ci est efficace au plan virologique et bien toléré.

Le choix de l'IP repose habituellement sur des molécules pour lesquelles il existe des données cliniques : nelfinavir, saquinavir, indinavir ou lopinavir. On ne dispose pas de données sur les IP plus récents : atazanavir, fosamprénavir, tipranavir et darunavir. Les données pharmacologiques plaident en faveur de l'utilisation d'un IP potentialisé en raison de résultats concordants montrant une baisse des concentrations plasmatiques résiduelles au 3^e trimestre de la grossesse.

L'initiation d'une multithérapie incluant un INNTI n'est pas recommandée si d'autres choix sont possibles. La névirapine entraîne un risque élevé de toxicité hépatique et/ou cutanée au cours de la grossesse. L'efavirenz est contre-indiqué au 1^{er} trimestre de la grossesse pour son risque malformatif. Son utilisation à partir du 2^e trimestre n'a pas été étudiée.

Tableau 6-I Recommandations pour l'utilisation des antirétroviraux chez la femme enceinte en 2006

ARV	Risques pendant la grossesse	Rationnel	Grade
Recommandations			
INTI			
Zidovudine	Toxicité mitochondriale Nné (IIa) Anémie (Ia)	Recul important depuis 1994 (IIa) Monothérapie TME 8 p. 100 (Ia) Monothérapie + césarienne TME 1 p. 100 (Ia) Utilisation dans multithérapie	A
Lamivudine	Toxicité mitochondriale Nné (IIa) Effet additif probable sur la toxicité mitochondriale de la zidovudine chez le Nné (IIb)	Recul important depuis 1997 (Ia) Bithérapie TME 1 p. 100 (IIa) Utilisation dans multithérapie	A
Didanosine	Acidose lactique (didanosine + stavudine)	Phase II et cohortes (IIa)	B
IP			
Lopinavir		Puissance virologique hors grossesse IP le plus utilisé actuellement chez la femme enceinte dans les cohortes (IIb)	A
Nelfinavir	Pharmacologie variable Puissance virologique inférieure à IP/r hors grossesse	IP le plus utilisé dans essais et cohortes (IIb)	A
Saquinavir		Bonne tolérance (IIa)	A
Alternatives			
INTI			
Abacavir	Hypersensibilité de 5 p. 100 à l'initiation	Peut remplacer la zidovudine si contre-indication	B
Stavudine	Acidose lactique (stavudine + didanosine)	Recul dans les cohortes pour l'association stavudine + lamivudine (IIb)	B
IP			
Indinavir	Sous-dosages fréquents (IIb)	Molécules relativement anciennes Quelques données de cohortes (IIb)	B
Fosamprénavir		Expérience avec amprénavir	C
INNTI			
Névirapine	Toxidermie/cytolyse hépatique à l'initiation (Ia) Pas de bénéfice surajouté à une multithérapie (Ia) Risque de résistance (Ia)	Utilisation large au plan mondial Efficacité monothérapie monodose (Ia) AZT + NVP monodose : TME 2 p. 100 (Ia) Prophylaxie TME de « rattrapage » Poursuite d'un traitement antérieur à la grossesse OK	A

Tableau 6-I (suite) Recommandations pour l'utilisation des antirétroviraux chez la femme enceinte en 2006

Données insuffisantes			
INTI			
Ténofovir	Tubulopathie Anomalies osseuses chez l'animal à dose supraphérapeutique	Bonne tolérance à court terme chez l'adulte	C
Trizivir	Toxicité mitochondriale potentielle cumulée des 3 INTI	Observance	C
Emtricitabine	Pas de données	Proche de la lamuvidine	C
IP			
Atazavir/r	Risque d'hyperbilirubinémie chez le fœtus et le Nné Passage placentaire : risque inconnu		C
Tipranavir/r			C
Inhibiteur de fusion			
	Absence de données chez la femme enceinte	Traitement de virus résistants Passage placentaire improbable (pas de données)	C
Non recommandés			
Association didanosine + stavudine	Acidose lactique pendant grossesse	Quelques études de phases I/II	A
Efavirenz	Tératogénétilé animale Anomalies du tube neural humain (IIb) Contre-indiqué au 1 ^{er} trimestre	Possible utilisation après le 2 ^e trimestre (après l'organogenèse, 12 SA) mais pas de recul	A

Nné : nouveau-né.

Quand débuter le traitement ?

Les précédentes recommandations étaient de commencer au début du 3^e trimestre afin de limiter la durée d'exposition du fœtus aux antirétroviraux. Les données de l'EPF montrent que le taux de TME est plus élevé lorsque la durée de traitement est inférieure à 3 mois (12 semaines). Ce risque est particulièrement élevé en cas d'accouchement prématuré avant 7 mois, si la charge virale maternelle n'est pas contrôlée.

Par conséquent, le groupe d'experts recommande désormais de commencer le traitement :

- à la fin du 2^e trimestre (6^e mois, au plus tard 28 SA), en l'absence de risque d'accouchement prématuré ou de charge virale élevée ;

- dès le début du 2^e trimestre (4^e mois, avant 20 SA), en présence d'un facteur de risque d'accouchement prématuré, notamment un antécédent de prématurité, une grossesse gémellaire, un tabagisme ou une toxicomanie, une conisation du col ;

– de même, au début du 2^e trimestre si la charge virale maternelle est élevée (de l'ordre de 100 000 copies/ml ou plus), pour avoir le temps d'évaluer son efficacité et la tolérance et, éventuellement, de l'adapter pour atteindre l'objectif thérapeutique (charge virale indétectable < 50 copies/ml) avant l'accouchement.

Principales situations

• *La femme est déjà sous traitement antirétroviral.* Le traitement est nécessaire pour la santé de la femme. Cette situation concerne actuellement 30 p. 100 des femmes enceintes séropositives.

Si le traitement est efficace virologiquement (charge virale plasmatique < 50 copies/ml) et bien toléré, il n'y a pas lieu d'interrompre même transitoirement le traitement. Le traitement sera modifié autant que possible s'il comporte des molécules déconseillées pendant la grossesse : l'efavirenz sera remplacé par un IP, l'association didanosine + stavudine sera remplacée par deux autres INTI. Le ténofovir sera remplacé par un autre INTI. En cas de trithérapie d'INTI, le troisième agent pourrait être remplacé par un IP.

Si la charge virale plasmatique est détectable (> 50 copies/ml), il est nécessaire de réévaluer le traitement avec vérification de l'observance, dosages médicamenteux, test génotypique de résistance (*voir Chapitre 4*). Les experts recommandent que les femmes en situation d'échec thérapeutique soient prises en charge par des équipes spécialisées incluant un virologue.

• *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 patiente est en interruption thérapeutique, une attention particulière doit être apportée aux raisons de celle-ci, notamment aux problèmes d'observance. Il faudra reconstituer l'histoire thérapeutique antérieure afin de choisir le traitement le plus adapté.

En l'absence d'indication maternelle, le traitement préventif de TME sera débuté le plus souvent à la fin du 2^e trimestre, à 26-28 SA (*voir plus haut*). L'objectif est une charge virale indétectable avant l'accouchement, quel que soit le traitement. Il s'agit habituellement d'une trithérapie de 2 INTI et 1 IP (*voir plus haut*). Chez une femme ayant une charge virale initiale faible (< 1 000 copies/ml), certains envisagent toujours de limiter l'exposition médicamenteuse en proposant une bithérapie zidovudine + lamivudine ou une monothérapie de zidovudine associée à une césarienne programmée. Une telle stratégie, longtemps appliquée en routine, ne peut s'envisager aujourd'hui que dans des cas exceptionnels, après discussion multidisciplinaire, après avoir vérifié qu'il s'agit d'un sous-type VIH-1 bien quantifié par la technique utilisée et en l'absence de tout déficit immunitaire ou facteur de risque obstétrical.

Si la femme a une indication thérapeutique (symptômes cliniques ou CD4 < 350 mm³), le traitement antirétroviral est débuté et fondé sur une trithérapie de 2 INTI et 1 IP (*voir plus haut*). Si l'indication thérapeutique n'est pas urgente, on attendra par précaution 12 SA pour le débuter.

• *Prise en charge tardive au 8^e-9^e mois.* La mise en route d'une prophylaxie doit être rapide, mais le degré d'urgence varie selon le moment de la prise en charge. Cette situation survient souvent dans un contexte de grande précarité sociale et/ou psychologique et peut nécessiter le recours à des modalités de prise en charge inhabituelles (hospitalisation, hospitalisation à domicile pour grossesse à risques) permettant de mieux assurer le traitement préventif de la TME.

• *Prise en charge tardive avant le début du travail.* Un test de dépistage du VIH rapide doit être effectué, puis confirmé sur un deuxième prélèvement avec test rapide, puis par un test de dépistage classique. Si le terme est avancé, l'indication thérapeutique peut être posée après information de la patiente sur les résultats de deux tests rapides de dépistage du VIH et sans attendre les résultats immunovirologiques.

Dans tous les cas, la charge virale doit être réduite rapidement. Une trithérapie associant deux INTI (zidovudine + lamivudine) et un IP (lopinavir/r) est recommandée.

Une césarienne programmée doit être proposée car le délai ne permet pas en général d'obtenir un contrôle virologique satisfaisant. Le traitement prophylactique du nouveau-né doit être renforcé (*voir ci-dessous*).

• *Prise en charge pendant le travail.* La situation peut se produire à terme ou lors d'un accouchement prématuré. Le dépistage de l'infection par le VIH 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 TME, validée dans des pays en développement, est réservée en France à ce type de situations où la prévention pendant la grossesse n'a pas eu lieu. Elle expose à un risque élevé d'émergence de virus résistants aux INNTI en cas d'arrêt d'immédiat du traitement dans le post-partum. Pour diminuer ce risque chez la mère, il est important de prescrire une multithérapie pendant 2 semaines en post-partum, même en l'absence d'indication thérapeutique au long cours pour la femme. L'intérêt de la névirapine chez une femme chez qui une trithérapie conventionnelle est débutée n'est toutefois pas établi.

Chez l'enfant, un traitement post-exposition intensifié est recommandé (*voir p. 102*).

Cas de l'infection par le VIH-2

La charge virale est spontanément basse, et les données de la cohorte EPF confirment que le taux de TME, même en l'absence de prophylaxie, est faible (< 2 p. 100). Le VIH-2 est naturellement résistant aux INNTI. Chez une femme infectée par le VIH-2 enceinte, en l'absence d'indication maternelle de traitement, il est recommandé de mettre en place une prophylaxie par la zidovudine en monothérapie, sans césarienne programmée systématique. En cas d'indication maternelle ou de séroconversion pendant la grossesse, une multithérapie avec IP potentialisé est recommandée.

Situations particulières

Un traitement préventif de la TME autre que ceux recommandés pour les situations précédentes doit être envisagé dans des situations exceptionnelles telles que des antécédents de cytopathie mitochondriale ou d'autre toxicité sévère des INTI, ou en présence de multiples mutations de résistance aux INTI. L'avis d'un expert est indispensable.

Co-infection VHC ou VHB

Le traitement antiviral de l'infection par la VHC est contre-indiqué en cours de grossesse en raison de la toxicité de la ribavirine pour l'enfant.

Pour le VHB, les indications sont discutées au cas par cas avec l'hépatologue :

- si la patiente reçoit déjà un traitement avant la grossesse, la lamivudine (ou l'emtricitabine) sera poursuivie ;
 - en cas de traitement comportant du ténofovir ou de l'adéfovir, on discutera de suspendre son utilisation pendant la grossesse, en raison des incertitudes sur son risque fœtal ;
 - si la femme n'est pas traitée et qu'il n'existe pas d'indication à traiter le VHB, il faut discuter l'introduction de la lamivudine ou de l'emtricitabine dans le traitement antirétroviral, en raison du risque de réactivation du VHB chez la mère à l'arrêt du traitement et/ou du risque de résistance du VHB.

La prévention de la TME se fait par sérovaccination à la naissance (Ig anti-HBs IV à 30 UI/kg, à doubler en cas de présence d'antigène HBe + vaccin anti-HB à J0, M1 et M6).

Prophylaxie pendant l'accouchement

La perfusion de zidovudine est toujours recommandée, car les données récentes de l'EPF confirment l'effet préventif de cette perfusion lorsque la charge virale à l'accouche-

ment est élevée ($> 10\,000$ copies/ml). En revanche, il n'a pas été possible de démontrer l'impact de la zidovudine pendant l'accouchement lorsque la charge virale est contrôlée, ce qui donne lieu à une incertitude sur son rapport bénéfices/risques chez une mère traitée efficacement avec une charge virale indétectable. La posologie est une dose de charge de 2 mg/kg en 1 heure, puis une dose d'entretien de 1 mg/kg/h jusqu'au clampage du cordon pendant toute la durée du travail ou de la césarienne, selon les modalités de l'essai princeps ACTG 076/ANRS 024. Le débit peut être accéléré en cas d'urgence. La seule contre-indication est un antécédent d'intolérance grave.

Les indications de la névirapine intrapartum sont limitées aux prises en charge tardives, aux cas d'observance incomplète et/ou aux échecs virologiques avec un virus sensible à cette molécule.

Choix du mode d'accouchement

Au vu des données existantes, les experts considèrent que la césarienne programmée n'est pas conseillée lorsque la charge virale est indétectable vers 36 SA sous multithérapie, car elle n'apporte aucun bénéfice en termes de prévention de la TME dans ce cas. Elle ne doit donc pas être systématique. Elle sera bien sûr réalisée en cas d'indication obstétricale.

La césarienne programmée à 38 SA reste recommandée lorsque la charge virale maternelle n'est pas contrôlée. À défaut de disposer d'un seuil validé, les experts maintiennent la recommandation d'une césarienne en cas d'ARN VIH-1 plasmatique supérieur à 400 copies/ml. La césarienne est également conseillée en cas de prise en charge tardive au 8^e-9^e mois.

Aucun bénéfice de la césarienne n'a été démontré une fois que le travail a débuté ou après la rupture des membranes. Lorsqu'une femme dont la charge virale est mal contrôlée consulte en début de travail ou après une rupture prématurée des membranes, la décision d'une césarienne en urgence semble toutefois justifiée si l'accouchement ne paraît pas proche.

En cas de réticence à la césarienne programmée, il faut essayer de convaincre la mère en faisant intervenir divers intervenants appropriés (psychologue, assistante sociale, pédiatre, médiatrices, etc.) et prévoir d'intensifier son traitement et le traitement prophylactique du bébé en cas de refus, plutôt que de risquer une perte de suivi.

Suivi de la femme pendant la grossesse et le post-partum

La prise en charge doit impliquer toute l'équipe soignante pour réaliser non seulement le suivi clinique, immunovirologique et obstétrical, mais aussi le soutien de 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 de l'infection par le VIH. Les experts recommandent une consultation pédiatrique anténatale systématique en cours de grossesse pour expliquer à la mère (ou au couple) le suivi de l'enfant et envisager les questions sur la confidentialité.

Suivi obstétrical

Les points à souligner sont les suivants :

- l'importance de la détection et de la prévention de facteurs de risque d'accouchement prématué. En cas de risque élevé (notamment une grossesse gémellaire, un antécédent d'accouchement prématué ou de fausse couche tardive, une conisation du col) ou de menace d'accouchement prématué, la prévention par les antirétroviraux doit être débutée plus précocement, voire être renforcée pour une efficacité optimale ;
- la détection et le traitement des IST associées et des vaginoses bactériennes participent à la prévention de l'accouchement prématué et à celle de la TME du VIH ;

- en cas de co-infection par le VHC et/ou le VHB, il faut apporter à la patiente une information sur le risque de transmission des virus des hépatites ;
- les échographies foetales sont trimestrielles, comme pour toute grossesse (12, 22 et 32 SA). L'échographie de structure au 2^e trimestre est particulièrement importante en cas d'exposition à l'efavirenz. Elle doit alors être réalisée par un échographiste expert dans la détection des malformations foetales ;
- les indications éventuelles d'une amniocentèse doivent être soigneusement pesées au vu de leur risque potentiel et discutées avec la femme. Des données récentes de l'EPF et d'autres équipes européennes suggèrent que le risque de TME lors d'une amniocentèse n'est pas important. Toutefois, les effectifs sont faibles et ne permettent pas de conclure. 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 SA, marqueurs sériques maternels). Si un geste est indiqué, sa réalisation doit être précédée d'une prophylaxie antirétrovirale. Elle sera débutée au minimum 15 jours avant le geste, ce qui revient en pratique à débuter plus tôt que prévu le traitement préventif de la TME qui sera poursuivi jusqu'à l'accouchement ;
- la même prophylaxie est conseillée en cas d'indication d'un cerclage du col utérin ;
- la version par manœuvres externes, l'amnioscopie ainsi que le pH ou la pose d'électrodes au scalp sont contre-indiqués ;
- en cas de rupture prématuée des membranes, la prise en charge dépend d'abord de l'âge gestationnel. Au-delà de 32 SA, il faut procéder à l'extraction, le plus souvent par césarienne. 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-amniotite. Il faut s'assurer que le traitement antirétroviral est optimal au plan virologique ;
- le suivi gynécologique doit être poursuivi, y compris pendant la grossesse, notamment le frottis cervical (*voir Chapitre 5*).

Suivi de l'infection par le VIH

- *Suivi biologique.* Il doit être plus fréquent qu'en dehors de la grossesse. En l'absence d'anomalie ou d'antécédent particulier, il doit inclure (Tableau 6-II) :
 - une évaluation de l'efficacité du traitement (mesure du taux de CD4 et de l'ARN-VIH plasmatique), qui sera mensuelle chez une femme qui débute le traitement pendant la grossesse ; chez une femme déjà traitée au long cours de façon efficace, la surveillance est trimestrielle, puis tous les mois à partir du 6^e mois de grossesse ;
 - la mesure de charge virale au 8^e mois permet de décider du mode d'accouchement ;
 - une évaluation simple de la tolérance biologique aux antirétroviraux tous les deux mois puis tous les mois à partir du 6^e mois de grossesse.

Les examens systématiques sont le suivi hématologique (NFS) et les transaminases. Il faut noter particulièrement que 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 ou d'une autre cause, médicamenteuse, virale ou obstétricale (pré-éclampsie, cholestase ou stéatose hépatique aiguë gravidique, etc.). Un avis spécialisé est justifié en cas de perturbation biologique. La recherche d'autres signes biologiques de cytopathie mitochondriale est nécessaire au moindre doute : bicarbonates, lipase, lactates.

Les triglycérides, augmentés au cours de la grossesse, sont d'interprétation difficile, mais un taux très élevé est associé à une augmentation du risque de pancréatite. La cholestérolémie est inutile car ininterprétable chez la femme enceinte.

Le dépistage du diabète est fait au 6^e mois, comme cela est recommandé chez toute femme enceinte, et à chaque trimestre en cas de traitement incluant un IP. En cas de trouble glycémique ne se normalisant pas sous régime, un avis spécialisé est nécessaire.

Tableau 6-II Suivi biologique régulier d'une femme enceinte infectée par le VIH-1. À moduler selon les antécédents, co-infections, événements cliniques, médicaux et obstétricaux, ou en cas de traitement par des molécules de 2^e intention chez la femme enceinte (*voir Tableau 6-I*). Le suivi clinique aussi bien obstétrical que médical doit être mensuel, en comportant une évaluation de l'observance. En cas d'élévation des transaminases ou de symptômes cliniques tels que des vomissements au-delà du 1^{er} trimestre, une fatigue intense ou une dyspnée, évaluation clinique et biologique comportant : ASAT/ALAT, bilirubinémie, γ -GT, phosphatases alcalines, LDH, CPK, créatininémie, ionogramme sanguin avec bicarbonates (trou anionique), lactates, voire gaz du sang artériels. *Voir* le suivi spécifique, notamment pour le ténofovir et l'atazanavir

	1 ^{er} trimestre	2 ^e trimestre	3 ^e trimestre
Traitement efficace, bien toléré	CD4/CVP ⁽¹⁾ Bilan suivi + tolérance ⁽²⁾ Glycémie à jeun	CD4/CVP Bilan suivi + tolérance ⁽²⁾ Glycémie post-charge ⁽³⁾ à 24 SA	Mensuel : CD4/CVP Bilan suivi + tolérance ⁽²⁾
Traitement débuté ou modifié en cours de grossesse	Bilan préthérapeutique comportant : – bilan suivi + tolérance ⁽²⁾ – glycémie à jeun – génotypage de résistance avant le début du traitement	Mensuel : – CD4/CVP – bilan suivi + tolérance ⁽²⁾ – glycémie post-charge ⁽³⁾ à 24 SA	Mensuel : CD4/CVP Bilan suivi + tolérance ⁽²⁾ Dosage IP ⁽⁴⁾

(1) En cas d'échec virologique, évaluation clinique, dosages IP et test génotypique de résistance.

(2) NFS, plaquettes, transaminases, ALAT, lipase.

(3) Glycémie post-charge (dépistage du diabète gestationnel selon les recommandations usuelles pour la femme enceinte) : O'Sullivan (glycémie après charge de 50 g de glucose) ou test OMS à 75 g.

(4) Le dosage d'IP peut être proposé 2 semaines après la mise en route du traitement (absence de consensus à ce sujet, ainsi que sur l'éventuelle augmentation de posologie en cas de sous-dosage).

• *Tests génotypiques de résistance.* Les recommandations sont identiques à celles préconisées en dehors de la grossesse (*voir Chapitre 9*). Un test génotypique de résistance est indiqué :

- systématiquement avant la mise sous traitement, en l'absence de test antérieur. En cas de détection d'une souche présentant une résistance à la zidovudine ou à la lamivudine, le traitement de la mère devra être adapté, ainsi que celui du nouveau-né (*voir p. 102*) ;
- en cas d'échec virologique avec une réPLICATION virale supérieure à 500 copies/ml sous traitement.

Notons que, chez des femmes antérieurement traitées, l'absence de mutations de résistance à distance d'un arrêt thérapeutique ne peut préjuger des molécules antérieurement reçues, particulièrement pour la névirapine.

Il est recommandé d'orienter les femmes ayant un virus multirésistant vers une équipe multidisciplinaire spécialisée pour le VIH (obstétrique, infectiologie, virologie, pédiatrie).

• *Dosages plasmatiques d'antirétroviraux.* Les indications sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse : charge virale détectable, doute sur l'observance, interaction médicamenteuse (*voir Chapitre 10*). La réalisation d'un dosage 2 semaines environ après la mise en route d'un traitement est recommandée, sans toutefois qu'il y ait un consensus des experts. Plusieurs travaux récents montrent une diminution des concentrations plasmatiques des IP au 3^e trimestre de la grossesse. Toutefois, on ne dispose pas d'études évaluant le bénéfice ou les risques d'une adaptation systématique (le plus souvent une augmentation) de la posologie des IP chez une femme traitée au long cours avec une charge virale indétectable. L'intérêt d'un dosage systématique au 3^e trimestre dans cette situation reste donc controversé.

- *Évaluation de l'observance et soutien de la femme.* L'importance de l'observance doit être abordée à chaque consultation, tout particulièrement lors du diagnostic de grossesse (si la patiente est déjà traitée) ou du début du traitement (s'il est initié en cours de grossesse) et en fin de grossesse.

Les effets indésirables, en particulier digestifs, doivent être prévenus ou pris en charge en tenant compte des médicaments possibles au cours de la grossesse et de leurs interactions potentielles avec le traitement antirétroviral.

Si le dialogue avec la patiente ou la connaissance de sa situation laissent craindre des difficultés d'observance, l'attention doit être renforcée, et il faut impliquer, outre le médecin, le travailleur social, l'infirmier, le pharmacien ou le psychologue formés au soutien de l'observance, parfois des médiatrices. L'ensemble des facteurs pouvant influer sur le suivi médical, l'observance et la qualité de vie de la patiente sera abordé. Il convient en particulier de s'assurer de la compréhension de l'intérêt du traitement et de ses modalités de prise, ainsi que de leur compatibilité avec les conditions de vie de la patiente. Il est tout aussi essentiel d'évaluer la situation sociale et administrative, d'une part, et relationnelle et psychologique, d'autre part, et d'apporter, si besoin, le soutien nécessaire afin que la grossesse et le suivi médical se déroulent dans les meilleures conditions possibles.

Lorsque les mesures habituelles de soutien de l'observance ne s'avèrent pas suffisantes, des mesures spécifiques peuvent être employées, comme l'hospitalisation à domicile obstétricale, destinée aux grossesses à risque et fondée sur le passage quotidien ou biquotidien de soignants au domicile de la patiente ou éventuellement, dans certaines situations, l'hospitalisation en fin de grossesse.

Suivi de la femme dans le post-partum

- *Adaptation du traitement antirétroviral.* Le suivi de la femme dans le post-partum doit être programmé avant l'accouchement et, en particulier, la poursuite et/ou l'adaptation du traitement antirétroviral qui doivent être programmées avant l'accouchement et apparaître dans le dossier obstétrical.

S'il n'existe pas d'indication thérapeutique pour la femme elle-même :

- le traitement antirétroviral peut être arrêté après l'accouchement. Si ce traitement comportait de la névirapine dont la demi-vie est longue, seule celle-ci est interrompue en premier et les autres molécules sont poursuivies pendant 14 jours pour éviter la sélection de mutations de résistance aux INNTI ;
- en cas de co-infection par le VHB, l'attitude thérapeutique aura été décidée avec l'hépatologue. Le traitement antirétroviral, s'il est actif sur le VHB, notamment la lamivudine, sera maintenu en fonction de la situation hépatique de la mère. En cas d'arrêt, un suivi rapproché des transaminases à 1 et 3 mois est recommandé ;
- la femme sera revue pour le suivi de son infection par le VIH avec un bilan dans un délai de 1 à 2 mois après l'accouchement.

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 réadaptée dans la semaine qui suit l'accouchement si elle avait été modifiée pendant la grossesse. La femme sera revue à un mois avec un bilan comportant un dosage plasmatique de l'IP, puis selon un rythme habituel de suivi (*voir Chapitre 5*) ;
- si certains antirétroviraux avaient été changés en raison d'une contre-indication pendant la grossesse, le traitement antérieur peut être repris s'il était efficace et que la charge virale à l'accouchement était indétectable. Cependant, en raison de la situation particulière de la femme dans le post-partum et de la lourdeur du suivi de l'enfant, le traitement, s'il doit être allégé ou modifié, sera de préférence modifié à distance pour ne pas multiplier les visites et les bilans dans le post-partum immédiat.

- *Suivi gynécologique.* La discussion d'une contraception doit intervenir rapidement après l'accouchement.

• *Prise en charge sociale.* Chez les femmes en situation de précarité, la prise en charge conjointe de la mère et de l'enfant en maison maternelle est souhaitable. Le nombre de places est encore trop limité.

• *Suivi au long cours.* Il est important d'encourager le suivi au long cours de la femme pour son infection par le VIH. Une enquête en Île-de-France a montré que 25 p. 100 des femmes cessent d'avoir un suivi régulier après l'accouchement et que 11 p. 100 sont perdues de vue. Le pédiatre qui suit l'enfant doit encourager la mère à continuer son propre suivi.

PRISE EN CHARGE DU NOUVEAU-NÉ D'UNE MÈRE INFECTÉE PAR LE VIH

Les objectifs sont :

- de poursuivre et si besoin d'adapter la prévention de la TME dans sa phase post-natale. Cette prévention repose essentiellement sur l'utilisation des antirétroviraux pendant les premières semaines de vie ;
- de poser le diagnostic de non-contamination ou, au contraire, d'infection du nourrisson, le plus rapidement possible ;
- de dépister à court, moyen et long 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 post-natal est indiscutable en cas de traitement maternel suboptimal (niveau Ia). Toutefois, son utilité est difficile à démontrer lorsque la mère reçoit une multithérapie prolongée et efficace durant la grossesse et que la charge virale maternelle est indétectable à l'accouchement.

Dans le doute, le traitement est maintenu sous forme de zidovudine en monothérapie, seule molécule ayant l'AMM pour cette indication (Tableau 6-III). La connaissance sur l'usage en période néonatale des autres molécules est encore extrêmement réduite, limitée à la lamivudine, à la névirapine en dose unique et au nelfinavir. L'utilisation des autres molécules n'est pas impossible, mais se fait avec une réelle incertitude en termes de doses optimales et de tolérance (voir Tableau 6-III). Différentes situations peuvent être envisagées.

Nouveau-né à terme avec un faible risque de transmission

Sont inclus dans cette situation les nouveau-nés à terme dont les mères ont une charge virale plasmatique à l'accouchement inférieure à 1 000 copies/ml, dont l'accouchement s'est déroulé sans complication et qui ont reçu un traitement prophylactique optimal durant la grossesse. Il n'y a, à ce jour, aucun argument pour modifier le traitement de référence qui reste la zidovudine en monothérapie pendant 6 semaines. Le traitement doit être débuté le plus tôt possible dans les heures qui suivent la naissance, à la dose de 2 mg/kg toutes les 6 heures (sans adaptation ultérieure de la dose lors de la prise de poids). La voie intraveineuse peut être utilisée (1,5 mg/kg toutes les 6 heures) si le nouveau-né est dans l'incapacité de prendre la forme orale.

Certaines équipes proposent un traitement en deux prises par jour par analogie à la prescription chez l'enfant ou l'adulte infecté. Une étude pharmacologique suggère que ce type d'administration est possible (BIIa). Le raccourcissent de la durée du traitement à

Tableau 6-III Posologie des antirétroviraux chez le nouveau-né⁽¹⁾

Molécule	Formulation	Particularités	Dose totale journalière	Nombre de prises/24 h	AMM (juin 2006)
Zidovudine Retrovir®	Sirop	10 mg/ml	Terme > 35 sem Per os 8 mg/kg IV 6 mg/kg	2 à 4	Prévention de la TME
			Terme < 35 sem Per os 4 mg/kg IV 3 mg/kg	2	
IV		200 mg/20 ml à diluer dans une solution isotonique glucosee	Terme > 30 sem, à partir de J15 Terme < 30 sem, à partir de S4	6 mg/kg	
			Poids < 1 000 g	IV 1,5 mg/kg	
Lamivudine Epivir®	Sirop	10 mg/ml	4 mg/kg	2	3 mois
Stavudine Zerit® ⁽¹⁾	Sirop à reconstituer et à garder à + 4 °C	1 mg/ml	J0 à J13 1 mg/kg	2	Naissance
Didanosine Videx®	Sirop à reconstituer incluant un anti-acide, à garder à + 4 °C	10 mg/ml	À partir de J14 À jeun	2 mg/kg 100 mg/m ²	2
Névirapine Viramune®	Sirop	10 mg/ml	À employer avec une multithérapie	2 mg/kg	1 prise < H2 ou H36 si la mère en a reçu
Nelfinavir Viracept®	Poudre, comprimés	50 mg/mesure 250 mg		150 mg/kg	2 ou 3
					3 ans

(1) Seule la zidovudine a une AMM pour la prévention de la TME. La stavudine a une AMM dès la naissance pour traiter les nouveau-nés infectés. D'autres molécules antirétrovirales à formulation pédiatrique peuvent être utilisées dans des circonstances particulières (résistance, toxicité) après avis d'expert. Aucune donnée actuelle ne permet de recommander leur utilisation et leur dose optimale. Se référer à l'annexe 1 du chapitre 7 pour connaître les doses employées en dehors du contexte de la prévention.

4 semaines est proposé par certains, mais aucune étude n'est disponible pour argumenter ce choix en termes d'équivalence d'efficacité et/ou de meilleure tolérance (CIII).

Nouveau-né à terme avec un risque élevé de transmission : intensification du traitement

Les facteurs de risque liés à une transmission du virus à l'enfant sont décrits plus haut, notamment la charge virale maternelle élevée à l'accouchement. Ces situations doivent amener à envisager une intensification du traitement antirétroviral chez le nouveau-né. Les résultats d'essais thérapeutiques ciblant les nouveau-nés dont les mères n'avaient pas reçu de traitement pendant la grossesse ont en effet mis en évidence une meilleure réduction de la TME avec une stratégie antirétrovirale post-natale plus puissante que la zidovudine seule (Ia). Par extension, l'intensification est donc proposée dans toutes les situations à risque élevé de transmission (III).

Les facteurs de risque concernant les conditions d'accouchement (rupture prolongée de la poche des eaux, chorio-amniotite, hémorragie, blessure du nouveau-né durant l'extraction) n'ont toutefois pas été réévalués depuis l'utilisation des multithérapies chez les mères. Leur valeur prédictive en présence d'une réPLICATION virale maternelle faible ou indéetectable n'est pas connue.

On privilégiera l'association des molécules évaluées à ce jour chez le nouveau-né en termes de pharmacocinétique et de tolérance immédiate (zidovudine, lamivudine, névirapine en dose unique et nelfinavir). L'expérience encore non publiée de l'utilisation du lopinavir/r laisse penser qu'il sera possible d'utiliser plus largement cette molécule dans un avenir proche (III). Dans tous les cas, il convient de noter que ces multithérapies n'ont pas été évaluées en termes d'efficacité ni de tolérance (III). Le rapport bénéfices/risques doit aussi intégrer la possibilité, chez l'enfant, d'induction de résistances virales précoces associées à la névirapine en dose unique (Ia). Enfin, il est important de souligner que la mise en place d'une multithérapie chez le nouveau-né est complexe, surtout dans un contexte social et/ou psychologique souvent difficile. Sauf exception, il impose une hospitalisation, au moins pour les premiers jours.

Nouveau-né prématuré

Précautions particulières liées à l'utilisation de zidovudine chez le prématuré

Chez le nouveau-né prématuré de moins de 35 SA, il est nécessaire d'adapter les doses de zidovudine à 2 mg/kg toutes les 12 heures par voie orale ou à 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 administrée toutes les 8 heures à partir de J15 (durée totale : 4 à 6 semaines). Si le terme est inférieur à 30 SA, cette dose unitaire sera administrée toutes les 8 heures à partir de 4 semaines (si la durée de la prophylaxie envisagée est de 6 semaines). Étant donné la variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique de la zidovudine chez le nouveau-né, un dosage initial de la zidovudine à J4 chez le prématuré et en particulier chez le nouveau-né de moins de 1 000 g est recommandé afin d'adapter les doses unitaires (III). Toutefois, les délais observés pour obtenir les résultats des dosages en rendent l'interprétation délicate.

Enfin, une augmentation de la fréquence des entérocolites ulcéronécrosantes 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 (3 600 mOsm/dose kg), il est recommandé de la diluer au 1/10^e avant de l'administrer par voie orale à un nouveau-né prématuré (III).

Intensification du traitement antirétroviral chez le prématuré

La prématurité est associée à un risque accru d'infection de l'enfant. L'analyse récente des données de la cohorte EPF suggère un risque plus élevé dès le seuil de charge virale plasmatique maternelle à l'accouchement de 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'immaturité de nombreux systèmes enzymatiques est susceptible d'influencer largement le métabolisme des antiviraux (voir Tableau 6-I). En outre, la voie orale n'est pas toujours possible. Seule la zidovudine disponible en forme intraveineuse est utilisable, éventuellement associée à la névirapine dont l'intérêt est alors la possibilité de son administration en dose unique, avec toutefois le risque d'induction de mutations de résistance.

Ainsi, chez le prématuré de moins de 33 SA (si la charge virale maternelle à l'accouchement est supérieure à 500 copies/ml), deux options peuvent-elles être discutées :

- l'association de la zidovudine, de la lamivudine et d'un inhibiteur de protéase (nelfinavir dans l'attente de donnée sur le lopinavir/r) ;

- en cas de contre-indication à la voie orale, l'association de la zidovudine IV et de la névirapine en dose unique à la naissance, puis de la lamivudine dès que la voie orale est possible.

La mise en place d'une évaluation prospective au niveau national des pratiques de prévention post-natale est aussi recommandée.

Résistance du virus maternel aux antirétroviraux

Dans le cas de la mise en évidence d'un virus résistant aux antirétroviraux chez la mère, aucune étude n'a jusqu'à présent évalué l'impact de la prophylaxie post-natale sur le risque de transmission d'un virus muté. Toutefois, la possibilité de transmission de virus résistants peut justifier, dans certaines situations, une prophylaxie différente de la monothérapie de la zidovudine (III). Là encore, on doit tenir compte du nombre limité de molécules réellement évaluées chez le nouveau-né et du rapport bénéfices/risques de l'utilisation, dans cette situation, de molécules dont la tolérance et la pharmacologie sont mal connues, voire inconnues chez le nouveau-né.

Le type de prévention post-natale à utiliser chez le nouveau-né sera individualisé, au cas par cas, avec le virologue et le pédiatre d'un centre de référence. Parmi les différentes situations, peuvent être distinguées :

- la résistance du virus maternel à la zidovudine et une charge virale plasmatique maternelle de moins de 50 copies/ml à l'accouchement : prophylaxie par zidovudine en monothérapie ;

- la résistance à la zidovudine et une charge virale plasmatique maternelle supérieure à 50 copies/ml et inférieure à 1 000 copies/ml à l'accouchement : différentes options peuvent alors être proposées : discussion au cas par cas de l'intensification de la prophylaxie post-natale avec un expert virologue et pédiatre ;

- la résistance à d'autres molécules que la zidovudine et une charge virale ARN VIH plasmatique maternelle supérieure à 50 copies/ml et inférieure à 1 000 copies/ml à l'accouchement : prophylaxie par la zidovudine en monothérapie ;

- si la charge virale VIH plasmatique maternelle est supérieure à 1 000 copies/ml à l'accouchement : discussion au cas par cas de l'intensification de la prophylaxie post-natale avec un expert virologue et un pédiatre.

La mise en place d'une évaluation prospective au niveau national des pratiques de prévention post-natale dans ce contexte de virus maternel résistant est aussi recommandée.

Nourrisson de mère infectée par le VIH-2

Étant donné les très faibles taux de transmission du VIH-2 en dehors de tout traitement préventif, le raccourcissement de la prévention post-natale par la zidovudine à 4 semaines peut se discuter. Il n'y a toutefois pas de données ni de consensus autour de cette question (C). Le traitement préventif renforcé s'impose en cas de primo-infection maternelle récente ou d'infection avancée, situations associées à une charge virale élevée et à un risque significatif 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.

Prise en charge initiale du nouveau-né, prophylaxie des infections opportunistes et vaccinations

Prise en charge en salle de travail

À la naissance, un bain du nouveau-né est souvent proposé, bien que son intérêt n'ait jamais été démontré. L'utilisation d'un antiseptique virucide dans le bain, tel qu'une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium à 0,06 p. 100 diluée au 1/2^e pour un bain d'environ 1 à 2 minutes, peut être discutée, mais là aussi sans documentation quant à son intérêt. L'utilisation de la bétadine est proscrite du fait de ses toxicités locale et générale chez le nouveau-né. La désinfection oculaire est habituellement réalisée en salle de travail. L'aspiration gastrique doit être la moins traumatique possible, compte tenu de la présence documentée de virus dans l'estomac ou dans les sécrétions naso-pharyngées.

Allaitement

L'allaitement maternel entraîne un risque additionnel de TME du VIH pouvant aller de 14 à 24 p. 100. Ce risque est augmenté en cas d'allaitement prolongé, d'allaitement mixte, de mastite et de facteurs maternels comme une charge virale VIH plasmatique élevée et des CD4 bas. L'allaitement reste contre-indiqué (Ia).

Prophylaxie anti-infectieuse et vaccinations

Du fait de la diminution majeure du taux de transmission du VIH à moins de 1 p. 100, la prescription systématique de triméthoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim®) afin de prévenir la survenue précoce d'une pneumocystose chez les nourrissons de mères séropositives n'est plus effectuée depuis la disponibilité des tests de diagnostic précoce (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 en anténatal afin d'envisager 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 à partir des cellules sanguines ou par détection de l'ARN VIH plasmatique. Les sensibilités des deux marqueurs ADN VIH cellulaire et ARN VIH plasmatique sont équivalentes.

La recherche de virus par culture reste parfois intéressante en cas de virus atypiques ou variants non reconnus par les techniques moléculaires. Il s'agit le plus souvent d'infections survenant chez des femmes d'origine africaine. Pour faciliter le diagnostic chez le

nouveau-né, il est parfois nécessaire d'adresser un prélèvement maternel en cours de grossesse au laboratoire de virologie qui réalisera le diagnostic, afin qu'il puisse sélectionner les techniques adaptées au virus maternel avant de les appliquer aux échantillons de l'enfant (par exemple, infection par un virus VIH-1 du groupe O ou par le VIH-2). Pour poser le diagnostic d'infection, il est nécessaire d'avoir deux prélèvements positifs, quelle que soit la technique utilisée et le moment du prélèvement.

Inversement, pour poser un diagnostic de non-infection, il faut deux prélèvements négatifs après l'âge d'un mois. 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, le diagnostic est moins fiable tant que l'enfant est sous traitement antirétroviral. Il faut donc deux prélèvements négatifs après la période de traitement pour considérer un enfant comme non infecté, quelle que soit la méthode utilisée.

En pratique, la recherche du virus est effectuée à la naissance, à 1 mois, à 3 mois et à 6 mois. Un résultat positif peut être immédiatement contrôlé sans attendre l'échéance suivante.

En cas d'*allaitement maternel*, il est nécessaire de rechercher l'infection dans les trois mois qui suivent l'arrêt définitif de l'allaitement. Cette situation peut se rencontrer chez des nourrissons d'origine africaine.

Si l'enfant a moins de 18 mois et que sa sérologie VIH est 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 par le VIH-2*, le risque de transmission virale à l'enfant est très faible. Les règles de prescription des tests sont les mêmes que celles décrites pour le 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 amores 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.

Concernant la prescription des *tests génotypiques de résistance aux antirétroviraux*, l'analyse de la sensibilité du virus aux antirétroviraux est recommandée chez tout nourrisson ayant un diagnostic d'infection par le VIH. L'interprétation des résultats devra prendre en compte l'histoire thérapeutique maternelle, incluant le traitement prophylactique de la mère et 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 aussi observées (IIa). Biologiquement, le bilan de surveillance est hématologique, biochimique (ASAT, ALAT, CPK, lipase, LDH), à la naissance, puis à 1, 3, 6, 12 et 18-24 mois ; mais ce rythme peut être modifié selon les circonstances et la symptomatologie. La constatation d'une perturbation significative peut conduire à l'arrêt du traitement ou à son remplacement par une autre molécule en cas de risque potentiel élevé de transmission. L'intérêt de tests biologiques spécifiques de souffrance mitochondriale, tels que le taux des lactates, est en cours d'évaluation. La quantification de l'ADN mitochondrial dans les leucocytes, dans sa technique actuelle, n'est pas prédictive d'une toxicité.

Tout événement clinique inexpliqué, y compris chez un enfant non infecté, doit faire l'objet d'une investigation approfondie et d'une déclaration au centre de pharmacovigilance régional (<http://www.centres-pharmacovigilance.net/>) et au centre de coordination de l'EPF (pour les

nourrissons inclus dans l'EPF : <http://u569.kb.inserm.fr/epfbiblio/index.htm>). Ces structures qui travaillent en étroite collaboration sont aussi en lien avec l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS, <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 inexplicable, notamment neurologique. Il n'y a pas, à ce jour, de programme actif de suivi à long terme. 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 p. 100 à initier à la naissance et à poursuivre jusqu'à l'âge de 2 ans.

En l'absence de risques infectieux pour les collectivités et dans le souci de préserver le secret médical, aucune information spécifique n'est donnée aux structures d'accueil des nourrissons (crèches, assistantes maternelles, 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 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 par les pédiatres. Aucune recommandation précise ne peut être effectuée dans cette situation qui justifie une approche spécifique au cas par cas, discutée au mieux en réunion multidisciplinaire. Le pédiatre, au même titre que l'infectiologue de la mère, doit s'employer à obtenir l'accord de celle-ci pour informer le père sur le suivi de l'enfant. Le soutien médico-psycho-social de la mère doit être particulièrement renforcé dans cette situation. Toutefois, la mère doit être avertie que le pédiatre ne peut cacher au père les informations médicales concernant l'enfant si celui-ci l'a reconnu.

Accompagnement psychologique dans le cadre de la prise en charge des nourrissons de mères séropositives et relations avec les parents

Le risque d'avoir transmis le virus à son enfant génère une angoisse et des troubles dépressifs qui peuvent retentir sur la qualité des relations parents-enfants dans les mois qui suivent la naissance. Le premier entretien qui suit l'accouchement est fondamental. Il a lieu le plus souvent avec la mère, même si la présence du père est bien sûr importante. Le dialogue porte alors en général autant sur un travail de prévention dans la relation mère-enfant que sur la souffrance des parents à évoquer leur propre séropositivité.

Beaucoup de mères apprennent leur séropositivité pendant leur grossesse, sans avoir toujours eu la possibilité d'en parler. Le premier entretien est souvent centré sur la façon dont les mères ont vécu l'annonce. Comment cela s'est-il passé ? À qui en ont-elles parlé ? Elles-mêmes prennent-elles leur traitement ? Avec qui partagent-elles l'administration des traitements pour l'enfant ? Il faut rappeler que l'allaitement maternel est totalement proscrit, en permettant à la mère d'exprimer alors sa frustration de ne pas pouvoir donner le sein.

Enfin, il est fondamental d'aborder aussi la question des modes de transmission du virus : beaucoup de mères 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.

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 les suivants :

– *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 sur 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 à préserver leur intimité fragilisent particulièrement les mères dans les mois qui suivent la naissance ;

– *informer précocement les parents sur l'absence de transmission du virus par les gestes et attitudes de la vie quotidienne* ;

– *s'assurer que les parents comprennent les explications données et les modalités des traitements prescrits et peuvent s'exprimer en toute confidentialité est indispensable*. Cela peut justifier, dans certains cas, le recours à des interprètes indépendants. Enfin, un système de médiation interculturelle peut permettre de faire cohabiter des approches thérapeutiques qui paraissent incompatibles ;

– *s'enquérir des conditions de vie de la famille sur le plan social, en se faisant aider, si besoin, d'un service social et des structures associatives* ;

– *le partage d'information sur le VIH en dehors de l'équipe hospitalière, auprès de professionnels du secteur, n'est pas toujours souhaité par les familles et ne peut se faire qu'avec leur accord*.

ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION (AMP)

L'AMP répond à deux objectifs, qui peuvent être associés. Le premier est de permettre au couple de procréer tout en maintenant la protection des rapports sexuels. Le deuxième objectif est de traiter une éventuelle infertilité du couple. Elle peut donc être indiquée que le partenaire infecté soit l'homme ou la femme, ou si l'homme et la femme sont infectés.

L'AMP est devenue possible en France pour les personnes infectées par le VIH, d'abord au sein de protocoles de recherche soutenus par l'ANRS, puis dans un cadre réglementaire défini par l'arrêté ministériel du 10 mai 2001. Seuls certains centres sont équipés pour l'AMP à risque viral. La prise en charge est pluridisciplinaire. On estime qu'environ la moitié des couples éligibles pour l'AMP réussiront à avoir un enfant, mais les chances de grossesse diminuent beaucoup au-delà de 38 ans. Il est donc important de ne pas différer la réalisation du projet d'enfant lorsque celui-ci semble mûr au sein du couple et que le contrôle de l'infection par le VIH et des éventuelles co-infections est satisfaisant. L'AMP est un parcours contraignant pour les couples, même lorsqu'elle finit par être couronnée de succès. L'accompagnement psychologique est indispensable, ainsi que le soutien de ce parcours par le médecin qui suit l'infection par le VIH.

Données scientifiques

Présence du VIH, du VHC et du VHB dans le sperme

Le VIH est retrouvé sous forme de particules virales libres (ARN viral) dans le liquide séminal et sous forme de virus intégré à l'ADN cellulaire (ADN proviral) dans les leucocytes pré-

sents dans le sperme. La détection d'ARN VIH dans le liquide séminal est positive chez 90 p. 100 des hommes non traités, à des niveaux compris entre 50 et 10^7 copies/ml [44]. 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 [45]. Cependant, une charge virale séminale détectable persiste chez environ 5 p. 100 des hommes traités présentant une charge virale plasmatique indétectable [45-47]. Cela peut s'expliquer par la diffusion faible de certaines molécules antirétrovirales dans le compartiment génital masculin, notamment l'amprénavir, le lopinavir, le nelfinavir et le saquinavir, ainsi que l'inhibiteur de fusion. En revanche, les inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques, y compris le ténofovir et l'abacavir, atteignent des concentrations optimales dans le tractus génital masculin [48]. Une autre cause possible d'élévation de la charge virale séminale est l'existence d'une infection bactérienne du tractus génital, qui doit donc être systématiquement éliminée [49]. La possibilité d'une infection des spermatozoïdes par le VIH semble très improbable, au vu des dernières données biologiques et épidémiologiques disponibles.

Le VHC est retrouvé dans le liquide séminal d'environ 10 p. 100 des hommes infectés uniquement par le VHC et d'environ 30 p. 100 des hommes co-infectés par le VIH [50-53]. La quantité de virus dans le plasma séminal est généralement très faible, de l'ordre de 200 UI/ml. Par ailleurs, le VHC, comme le VIH, ne se multiplie pas dans les spermatozoïdes. Le sperme est peu contaminant, ce qui explique probablement pourquoi la transmission sexuelle de ce virus est rare et sans doute liée à des circonstances particulières (exposition au sang lors du rapport sexuel).

Le VHB est facilement transmissible par voie sexuelle, et l'infectiosité du sperme d'hommes porteurs du VHB a été démontrée [54], ce qui impose la vaccination systématique des partenaires sexuels des patients infectés. L'ADN VHB est détectable dans le liquide séminal d'hommes atteints d'hépatite B aiguë ou chronique [55, 56]. Des travaux préliminaires ont rapporté l'intégration de séquences de l'ADN VHB dans l'ADN des spermatozoïdes ; toutefois, la possibilité d'une transmission verticale à travers la lignée germinale reste à étudier [57, 58].

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 [59-61].

Chez les hommes infectés par le VIH, on ne détecte pas d'ADN proviral du VIH dans les spermatozoïdes sélectionnés. Lorsque l'ARN viral est indétectable dans le liquide séminal, on n'en retrouve jamais dans les spermatozoïdes sélectionnés. En revanche, quand la quantité d'ARN viral dépasse 10^5 copies/ml dans le liquide séminal, des particules virales, probablement adsorbées à la surface des spermatozoïdes, peuvent persister et être détectées après sélection et lavage [62, 63].

Chez l'homme infecté par le VHC, la préparation du sperme pour l'AMP élimine toute présence détectable d'ARN VHC dans les spermatozoïdes [50-52]. Le risque de transmission du VHC à la femme séronégative et à l'enfant est donc lui aussi infime.

Dans le cas où l'homme est co-infecté par le VHB, il n'est pas démontré que les techniques de sélection des spermatozoïdes éliminent toute particule virale des spermatozoïdes. Il faut donc impérativement que la femme soit vaccinée efficacement (présence d'anticorps anti-HBs). Par ailleurs, il est recommandé que l'enfant bénéficie d'une sérovacination à la naissance.

Lorsque la femme est infectée par le VIH, il n'existe a priori pas de risque de contamination de l'enfant via l'ovocyte. Le risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant est donc celui de toute grossesse chez une femme infectée. Il est recommandé que les conditions d'un suivi médical adapté soient définies avant de débuter l'AMP.

État des pratiques en France et en Europe

Pour les couples dont l'homme est infecté par le VIH, de nombreux résultats ont été obtenus en France avec des inséminations ou des fécondations in vitro utilisant des spermatozoïdes préparés et virologiquement validés. Environ 200 enfants sont nés depuis les premiers protocoles à Paris et Toulouse (ANRS 092 et 096) en 1999. Aucune contamination de la partenaire séronégative n'a été rapportée, et donc aucun enfant n'a pu être contaminé.

En Europe, plusieurs centres prenant en charge les couples dont l'homme est infecté par le VIH (quel que soit le statut sérologique de la femme) sont réunis au sein d'un réseau (CREATH network). Les résultats viennent d'être collectés pour neuf centres de six pays (Italie, France, Angleterre, Suisse, Allemagne, Belgique) : 1 036 couples dont l'homme était infecté par le VIH ont bénéficié jusqu'en 2003 de 3 390 cycles d'AMP, majoritairement des inséminations intra-utérines (2 840 cycles) ; 533 grossesses pour lesquelles le résultat était connu ont abouti à la naissance de 463 enfants. Sous réserve de 9,5 p. 100 de perdues de vue, toutes les femmes (938) ont un test VIH négatif à plus de 6 mois de la dernière tentative d'AMP.

Listes des centres (voir Annexe)

Depuis 2001, onze centres d'AMP ont déclaré souhaiter prendre en charge en AMP des patients infectés par le VIH (voir Annexe). L'état des lieux a été réalisé par l'Agence de biomédecine en décembre 2005 auprès de l'ensemble de ces centres. En 2004, 486 couples ont été reçus en consultation en vue d'une AMP, 439 (90 p. 100) ont bénéficié d'au moins une tentative d'AMP et 164 enfants sont nés.

Difficultés rencontrées

L'insuffisance de moyens, notamment en personnel, est déplorée par dix centres. Certains centres ne disposent pas de locaux spécifiques pour assurer cette activité et travaillent donc sur des périodes dédiées, ce qui ralentit la prise en charge des couples. La clause de conscience est évoquée dans deux centres vis-à-vis de la prise en charge en AMP des femmes infectées par le VIH, mais ce problème est en cours de résolution.

Les délais de prise en charge demeurent longs (de 6 à 18 mois selon les centres), mais sont comparables à ceux de l'AMP en dehors du contexte viral.

Modalités de prise en charge

Conditions générales de l'AMP

Elles sont définies par les lois de bioéthique (1994, révisées en 2004). L'AMP est destinée à répondre à la demande parentale d'un couple (homme et femme) stable, marié ou vivant en couple depuis au moins deux ans. Les deux membres du couple doivent être vivants et en âge de procréer au moment de l'AMP. Le projet d'enfant doit faire l'objet d'une évaluation préalable, et un accompagnement psychologique est très souvent utile.

Toutes les techniques d'AMP sont prises en charge à 100 p. 100 par l'Assurance maladie, après demande d'exonération du ticket modérateur et d'entente préalable pour chaque tentative. Aucune tentative n'est prise en charge au-delà du 43^e anniversaire de la femme. La plupart des équipes ne prennent pas en charge les couples dont la femme a plus de 42 ans du fait des très faibles chances d'obtenir une grossesse évolutive.

Bilan de fertilité

La réalisation, chez les deux partenaires, d'un bilan de fertilité est indispensable pour déterminer le choix de la technique d'AMP. Il est préférable de laisser à l'équipe prenant

en charge l'AMP le soin de réaliser ce bilan. Il comporte pour l'homme au moins un spermogramme (souvent plusieurs) et parfois d'autres examens. Pour la femme, le bilan évalue l'utérus et les trompes (hystérosalpingographie, échographie, éventuellement hystéroscopie et cœlioscopie) et la réserve ovarienne (bilan sanguin hormonal). Comme avant toute AMP, des sérologies infectieuses sont demandées aux deux partenaires (syphilis, *Chlamydiæ trachomatis*, VIH, VHC, VHB) ainsi qu'une sérologie de la rubéole et de la toxoplasmose chez la femme.

Techniques d'AMP

Description

La méthode la plus simple est l'insémination artificielle (IA), qui consiste à déposer les spermatozoïdes (du conjoint [IAC], ou d'un tiers donneur [IAD]) soit dans le col de l'utérus (insémination intracervicale [IIC]), soit dans la cavité utérine (insémination intra-utérine [IIU]). La fécondation a lieu naturellement dans les voies génitales féminines. Une stimulation ovarienne modérée peut être nécessaire avant de procéder à l'insémination. Les chances de succès en insémination sont d'environ 15 p. 100 par cycle. Les cycles peuvent être répétés en général tous les mois, et un maximum de 6 cycles est proposé pour l'obtention d'une grossesse.

Si les trompes sont obturées ou abîmées, si le nombre de spermatozoïdes est insuffisant ou si les inséminations n'ont pas permis d'obtenir de grossesse, on peut recourir à la fécondation in vitro (FIV) : après une stimulation ovarienne plus forte, destinée à obtenir plusieurs ovules matures, ceux-ci sont aspirés dans l'ovaire sous échographie avec une anesthésie locale ou générale. Ils sont ensuite mis en présence des spermatozoïdes préparés à partir d'un éjaculat ou de sperme préalablement congelé.

Dans la technique de FIV par micro-injection des spermatozoïdes (ICSI, *intracytoplasmic sperm injection*), un seul spermatozoïde est injecté dans chaque ovule à l'aide d'une micropipette.

Les embryons obtenus par FIV ou par ICSI sont transférés dans l'utérus au bout de 2 ou 3 jours de culture au laboratoire. Le plus souvent, on propose le transfert de deux embryons. Pour éviter le risque de grossesse multiple, on peut proposer le transfert d'un seul embryon lorsqu'il a de bonnes chances d'implantation. Au contraire, s'il existe des facteurs péjoratifs de succès, on peut proposer jusqu'au transfert de trois embryons. Les embryons qui ne sont pas transférés peuvent être congelés.

Les chances de grossesse de la FIV et de l'ICSI sont de 25 à 30 p. 100 par cycle. On peut faire deux à trois tentatives par an, sans compter les transferts d'embryons congelés. Un maximum de quatre ponctions est proposé pour l'obtention d'une grossesse.

Contraintes

Recourir à l'AMP dans le contexte de l'infection par le VIH impose les mêmes contraintes et les mêmes difficultés que pour un couple infertile : cela ne permettra pas à tous les couples qui le souhaitent d'avoir un enfant. D'une part, l'AMP n'est pas toujours possible, notamment du fait de l'âge de la femme. D'autre part, elle n'est pas toujours couronnée de succès, soit du fait des limites propres des techniques, soit du fait de l'abandon de la procédure par le couple. Les procédures sont longues et contraignantes, l'investissement physique de la femme est éprouvant. C'est souvent la répétition des cycles qui permettra d'obtenir la grossesse. Il faut donc s'attendre à des échecs et pouvoir les affronter. Le souci d'améliorer les chances de succès incite à prendre des risques de grossesse multiple : les jumeaux représentent environ 20 p. 100 des naissances. Les grossesses de rang supérieur à 2 (triple ou plus) sont à éviter du fait d'une morbidité périnatale plus grande et de la difficulté à élever les enfants dans ces conditions.

Finalement, l'expérience des années récentes montre qu'environ un couple sur deux s'adressant à un centre d'AMP aura un enfant.

Recours au don de sperme

Le recours au sperme d'un donneur anonyme est une alternative à l'AMP intraconjugale pour les couples dont l'homme est seul infecté par le VIH ou pour les couples confrontés à une stérilité masculine non traitable. Le sperme d'un donneur fécond, indemne de toute infection par le VIH, le VHC, le VHB, peut être inséminé si le bilan de la femme est compatible avec des inséminations. La demande est à faire auprès d'un CECOS (centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humain). Les délais de prise en charge sont aussi, voire plus longs que pour l'AMP intraconjugale. Le risque de transmission du VIH à la partenaire séronégative est nul et les chances de succès sont de l'ordre de 20 p. 100 par cycle.

L'AMP chez les couples infectés par le VIH

Les conditions et contraintes sont, d'une part, celles de toute AMP et, d'autre part, celles qui concernent spécifiquement les indications à risque viral, telles qu'elles figurent dans l'arrêté du 10 mai 2001. Cet arrêté doit prochainement être remplacé par une nouvelle réglementation pour les bonnes pratiques en AMP. De plus, on recommande un accompagnement psychologique pour les couples demandeurs d'une AMP, qu'ils puissent ou non être pris en charge dans ce cadre.

L'arrêté du 10 mai 2001 concernant l'AMP dans le contexte de l'infection par le VIH doit, sur la base des résultats acquis ces dernières années, évoluer sur les points suivants :

- le choix de la technique d'AMP (insémination, FIV ou ICSI) ne doit être fait qu'en fonction du bilan de fertilité et non des données virologiques du sperme ;
- les tests virologiques pratiqués sur le sperme pourraient être simplifiés : la détection de l'ADN proviral du VIH dans les spermatozoïdes ne paraît plus nécessaire ; lorsque la recherche de l'ARN VIH dans le liquide séminal est négative, la recherche d'ARN VIH dans les spermatozoïdes n'est plus nécessaire, ce qui faciliterait la prise en charge des hommes ayant des paramètres spermatiques très altérés ;
- la recherche de VHC dans le liquide séminal et dans la fraction de spermatozoïdes pour les hommes infectés par ce virus ne paraît plus nécessaire ;
- une étude devrait être entreprise pour évaluer les risques de contamination en cas de prélèvement chirurgical des spermatozoïdes d'origine testiculaire ou épидidymaire ;

Par ailleurs, les experts recommandent que le groupe multidisciplinaire puisse exceptionnellement autoriser la prise en charge de patients présentant moins de 200 CD4/mm³, notamment lorsque l'état de santé du patient est bon et que sa charge virale est indétectable sous traitement.

Prise en charge des différentes situations virologiques

VIH-1

Lorsque c'est l'homme qui est infecté, l'AMP ne requiert pas a priori d'attitude thérapeutique particulière vis-à-vis du VIH. La sélection des spermatozoïdes est effectuée avant les tentatives. Une partie de l'échantillon fait l'objet d'une analyse virologique (recherche de VIH dans le liquide séminal et dans la fraction finale de spermatozoïdes, mais allègements à venir), 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 corrections mises en place : traitement des infections génitales, mise en route ou optimisation du traitement antirétroviral le temps de congeler les échantillons spermatiques nécessaires

Conditions habituelles d'accès à l'AMP hors du contexte viral :

- couple stable, marié ou ayant une vie commune depuis plus de deux ans ;
- les deux membres du couple doivent être vivants et en âge de procréer.

Conditions particulières de prise en charge d'une AMP à risque viral :

• *Homme infecté par le VIH-1 :*

- ayant un suivi régulier de l'infection par le VIH, traité ou non, sans maladie évolutive ;
- CD4 > 200/mm³ à deux reprises dans les quatre mois précédents ;
- ARN VIH plasmatique stable, sans augmentation > 0,5 log₁₀ pendant les quatre mois précédents ;
- charge virale du liquide séminal < 10 000 copies/ml ;
- absence de détection virale (ARN VIH ou ADN proviral) dans la fraction finale de spermatozoïdes ;
- le choix de la technique d'AMP sera fonction de la charge virale du liquide séminal et de la fertilité de l'homme ;
- un suivi trimestriel de l'homme est nécessaire ;
- la femme doit être séronégative pour le VIH dans les deux mois précédant la demande et au moment de la prise en charge ;
- le suivi sérologique sera effectué à 2 semaines, 3 et 6 mois après l'AMP. En cas de grossesse, le mois de l'accouchement et 2 mois après la fin de l'allaitement ;
- il n'y a pas de suivi spécialisé de l'enfant si la mère est séronégative à l'accouchement.

• *Femme infectée par le VIH-1 :*

- ayant un suivi régulier de l'infection par le VIH, traitée ou non, sans maladie évolutive ;
- CD4 > 200/mm³ à deux reprises dans les quatre mois précédents ;
- ARN VIH plasmatique stable, sans augmentation > 0,5 log₁₀ dans les quatre mois précédents ;
- informations pour l'aide à la décision qui prendra en compte le risque de contamination de l'enfant à naître et les risques potentiels des thérapeutiques pendant la grossesse ;
- prise en charge de la grossesse et de l'enfant à la naissance par des équipes spécialisées.

• *Dans tous les cas :*

- proposition d'alternatives sans risque (adoption, sperme de donneur) ;
- engagement du couple à une sexualité protégée ;
- prise en charge par une équipe multidisciplinaire habilitée à valider la demande.

à la réalisation de l'AMP dans des conditions virologiques sûres. Lorsque c'est la femme qui est infectée, le traitement antirétroviral doit être compatible au moment de l'AMP avec la future grossesse. Une attention particulière doit être apportée au contrôle virologique de l'infection afin de limiter le risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant en cours de grossesse. En cas de résistance aux traitements antirétroviraux, le double risque, de ne pas protéger au mieux l'enfant et de lui transmettre un virus résistant, doit être pris en compte dans l'évaluation du projet.

Co-infections par les virus des hépatites B ou C

La recherche d'une co-infection par les virus des hépatites B et C doit être systématique. L'apport de l'hépatologue doit être systématique pour assurer le suivi de la personne infectée, contribuer aux décisions sur l'autorisation de l'AMP, organiser la chronologie entre le traitement antiviral et les prélèvements de sperme, prévoir les risques pour une grossesse, informer le couple sur les risques de transmission à l'enfant, organiser les vaccinations et le dépistage intrafamilial. Avant l'AMP, l'évaluation de la maladie hépatique doit être attentive.

Pour le VHB, il faut, d'une part, vacciner le partenaire et prévoir la (séro)vaccination de l'enfant à la naissance et, d'autre part, prendre des précautions drastiques pour prévenir le risque nosocomial

Pour le VHC, l'indication d'un traitement est à mettre en balance avec le projet d'enfant dans la mesure où il le retarde (*voir plus haut*). Chez l'homme co-infecté, il faut prévoir la conservation de sperme préalable à la mise en route du traitement en cas de projet d'enfant du couple.

Cas du VIH-2

Il n'y a actuellement aucune donnée publiée sur la présence du VIH-2 dans le sperme et sur l'efficacité des techniques de séparation du sperme pour éliminer les particules virales des fractions de spermatozoïdes utilisées pour l'AMP. C'est pourquoi les recherches de VIH-2 dans le sang et dans le sperme des couples dont l'un ou les deux membres sont infectés par le VIH-2 doivent être réalisées au laboratoire de référence du VIH-2 (laboratoire de Virologie, hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris). Les données du suivi biologique et de la prise en charge doivent être colligées dans le cadre de la cohorte VIH-2 de l'ANRS. Cependant, l'AMP peut être réalisée dans tout centre pratiquant l'AMP à risque viral VIH.

Cas où les deux partenaires sont infectés par le VIH

Le risque de surcontamination entre deux partenaires justifie le recours à l'AMP si le couple a des rapports sexuels systématiquement protégés et souhaite avoir un enfant.

Les conditions de prise en charge de ces couples cumulent les exigences détaillées pour les situations où seulement l'un des membres du couple est infecté.

Points forts sur le dépistage

- Il existe une obligation de proposer systématiquement à toute femme enceinte le dépistage du VIH, qui ne sera réalisé qu'avec son consentement.

Le groupe d'experts recommande :

- de proposer un contrôle sérologique à la consultation du 6^e mois de grossesse aux femmes séronégatives exposées à un risque viral, en particulier si le partenaire est séropositif pour le VIH ou de statut inconnu pour le VIH ;
- de proposer un test de dépistage aux futurs pères.

Points forts sur le désir d'enfant

- Les personnes infectées par le VIH doivent pouvoir exprimer leur désir légitime d'enfant et recevoir informations et conseils ; et l'information complète du partenaire est un point essentiel.
- La co-infection VHC ou VHB implique une prise en charge spécifique avec un hépatologue.

Le groupe d'experts recommande :

- de déconseiller fortement le recours aux rapports non protégés avec un partenaire séronégatif dans le but de procréer ;
- l'auto-insémination chez la femme infectée par le VIH pour prévenir l'infection d'un partenaire séronégatif ;
- de choisir les antirétroviraux compatibles avec une grossesse.

Points forts sur la grossesse

- Chez une femme infectée par le VIH, la grossesse est à risque et nécessite un traitement et une prise en charge multidisciplinaire.
- Le traitement préventif de la TME a deux objectifs : obtenir une charge virale maternelle indétectable et limiter le risque de toxicité chez la mère et chez l'enfant, tout en préservant l'avenir thérapeutique de la mère.
- Le risque de TME du VIH-1 est de 0,3 p. 100 pour une charge virale inférieure à 50 copies/ml.
- Chez les femmes traitées pendant la grossesse, les principales causes d'échec de la prévention sont : une charge virale maternelle élevée à l'accouchement et une durée brève du traitement.
- Les toxicités des antirétroviraux pris pendant la grossesse restent une préoccupation importante, et la vigilance doit être particulière pour les molécules récentes.

Le groupe d'experts recommande :

- d'informer les femmes et, autant que possible, leur conjoint du rapport bénéfices/risques du traitement préventif de la TME (AIII) ;
- de poursuivre, chez les femmes traitées avant leur grossesse, un traitement efficace et bien toléré (AII) ;
- de débuter le traitement pour la prévention de la TME à la fin du 2^e trimestre (soit 28 semaines), plus précocement en cas de charge virale élevée ou de facteur de risque accru d'accouchement prématuré (BIIa) ;
- d'utiliser, sauf cas particuliers, une trithérapie associant deux INTI et un IP (Alla), en privilégiant les antirétroviraux pour lesquels le recul est le plus long, notamment zidovudine + lamivudine (Alla) et la plupart des IP ;
- de contre-indiquer : a) l'association stavudine + didanosine (risque d'acidose lactique chez la mère) ; b) l'efavirenz (risque malformatif) ; c) le début de la névirapine au cours de la grossesse (risques immuno-allergiques) (AI) ;

- de favoriser l'observance par un suivi attentif, et si besoin pour des femmes en difficulté : soutien psychosocial, intervention de médiatrices, voire hospitalisation classique ou HAD obstétricale (AIII) ;
- de déclarer à la pharmacovigilance les expositions périnatales aux molécules moins connues (AIII) ;
- de ne pas pratiquer de césarienne systématique lorsque la femme reçoit une multithérapie avec une charge virale indétectable à la fin du 8^e mois (BIIa). La césarienne programmée reste conseillée en cas de charge virale supérieure à 400 copies/ml ;
- de solliciter un hépatologue pour la prise en charge thérapeutique des co-infections par le VHC ou VHB (AIII) ;
- de s'assurer de la poursuite du suivi VIH et gynécologique des femmes au décours et à distance de l'accouchement (AIII).

Enfant né d'une mère infectée par le VIH

Le groupe d'experts recommande :

- en l'absence de facteur de risque élevé de transmission, de mettre en place systématiquement un traitement post-natal prophylactique par la zidovudine ;
- d'envisager une intensification du traitement post-natal le plus tôt possible, dans les cas suivants : a) si la mère n'a pas reçu de prévention durant la grossesse et/ou à l'accouchement (Ala) ; b) si le traitement pendant la grossesse a été d'une durée de moins de 8 semaines (BIIa) ; c) si la charge virale maternelle ARN VIH plasmatique reste élevée à l'accouchement malgré un traitement anti-rétroviral (BIIa) : supérieure à 1 000 copies/ml en cas d'accouchement par voie basse ou supérieure à 10 000 copies/ml en cas de césarienne programmée ; d) en cas de prématurité (moins de 33 SA). Dans tous les cas, il est recommandé de prendre l'avis d'un centre de référence ;
- chez le nouveau-né à terme, d'utiliser l'association zidovudine + lamivudine + nelfinavir pendant 6 semaines, comme traitement intensifié (Alla) ;
- d'envisager l'hospitalisation du nouveau-né en cas de multithérapie (AIII) ;
- de prendre en compte, dans le traitement du nouveau-né, les éventuelles résistances du virus maternel (AIII) ;
- de mettre en place une évaluation prospective au niveau national des pratiques d'intensification du traitement post-natal (AIII) ;
- de ne jamais autoriser l'allaitement maternel (All) ;
- de réaliser normalement le calendrier vaccinal, excepté pour le BCG qui est reporté au moment où le diagnostic de non-infection est posé. La prévention systématique par le TMP-SMZ dans l'attente du diagnostic est abandonnée (BIII) ;
- d'utiliser la technique de PCR ADN VIH ou la PCR ARN VIH pour le diagnostic de l'infection avant 18 mois. Un test génotypique de résistance doit être effectué au moment du diagnostic chez tout enfant infecté.

Points forts sur l'aide médicale à la procréation

- 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'homme, la femme ou les deux sont infectés par le VIH.
- Lorsque l'AMP est utilisée pour un homme séropositif, aucune contamination n'a été rapportée chez la femme ou chez l'enfant à ce jour.
- Recourir à l'AMP dans le contexte de l'infection par le VIH impose les mêmes délais et les mêmes contraintes que pour un couple infertile.
- Lorsque l'AMP est possible, environ un couple sur deux peut espérer avoir un enfant, mais les chances diminuent avec l'âge de la femme.
- Le traitement antirétroviral préalable de l'homme ou de la femme n'est pas requis pour l'AMP.

Le groupe d'experts recommande (AIII) :

- que les centres d'AMP accueillant des couples avec une infection par le VIH leur proposent toutes les techniques d'AMP disponibles (que l'homme, la femme ou les deux soient infectés) ;
- que l'équipe multidisciplinaire chargée de l'AMP inclue un hépatologue, en cas de co-infection par le VHB ou le VHC.

BIBLIOGRAPHIE

Grossesse et nouveau-né

1. BARRET B, TARDIEU M, RUSTIN P, LACROIX Cet al. for the French Perinatal Cohort Study Goup. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants : clinical screening in a large prospective cohort. AIDS, 2003, 17 : 1769-1785
2. CAPPARELLI EV, MIROCHNICK M, DANKNER WM et al. and the Pediatric AIDS Clinical Trials Group 331 Investigations. Pharmacokinetics and tolerance of zidovudine in preterm infants. J Pediatr, 2003, 142 : 47-52.
3. CHAPPUY H, TRELUYER JM, REY E et al. Maternal-fetal transfer and amniotic fluid accumulation of protease inhibitors in pregnant women who are infected with human immunodeficiency virus. Am J Obstet Gynecol., 2004, 191 : 558-562.
4. CHOU R, SMITS AK, HUFFMAN LH et al. Prenatal screening for HIV : a review of the evidence for the U. S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med, 2005, 143 : 38-54.
5. COTTER AM, GARCIA AG, DUTHELY ML et al. Is antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth ? J Infect Dis, 2006, 193 : 1195-1201.
6. DE LONLAY-DEBENEY P, VON KLEIST-RETZOW JC, HERTZ-PANNIER L et al. Cerebral white matter disease in children may be caused by mitochondrial respiratory chain deficiency. J Pediatr, 2000, 136 : 209-214.
7. DESFRERE L, DE OLIVEIRA I, GOFFINET F et al. Increased incidence of necrotizing enterocolitis in premature infants born to HIV-positive mothers. AIDS, 2005, 19 : 1487-1493.
8. DIVI RL, LEONARD SL, KUO MM et al. Transplacentally exposed human and monkey newborn infants show similar evidence of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity. Environ Mol Mutagen, 2006, 47 : 14.

9. DORENBAUM A, CUNNINGHAM CK, GELBER RD et al. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission : a randomized trial. *JAMA*, 2002, **288** : 189-198.
10. EUROPEAN PAEDIATRIC HEPATITIS C VIRUS NETWORK. A significant sex but not elective cesarean section effect on mother to child transmission of hepatitis C virus infection. *J Infect Dis*, 2005, **192** : 1872-1879.
11. FOSTER CJ, BOIX H, ACOLET D et al. Lactic acidosis and hypoglycemia in three neonates exposed to HAART in utero. *HIV Medicine*, 2001, **2** (*abstract 020*) : 201.
12. 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.
13. GUAY LA, MUSOKE P, FLEMING T et al. Intrapartum and neonatal singledose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda : HIVNET 012 randomised trial. *Lancet*, 1999, **354** : 795-802.
14. HAYASHI S, BECKERMAN K, HOMMA M et al. Pharmacokinetics of indinavir in HIV-positive pregnant women. *AIDS*, 2000, **14** : 1061-1062.
15. IOANNIDIS JP, ABRAMS EJ, AMMANN A et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml. *J Infect Dis*, 2001, **183** : 539-545.
16. KOSEL BW, BECKERMAN KP, HAYASHI S et al. Pharmacokinetics of nelfinavir and indinavir in HIV-1-infected pregnant women. *AIDS*, 2003, **17** : 1195-1199.
17. LALLEMAND M, JOURDAIN G, LE COEUR S et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators. *N Engl J Med*, 2000, **343** : 982-991.
18. LALLEMAND M, JOURDAIN G, LE COEUR S et al. Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. *N Engl J Med*, 2004, **351** : 217-228.
19. LANDREAU-MASCARO A, BARRET B, MAYAUX MJ et al. Risk of early febrile seizure with perinatal exposure to nucleoside analogues. *Lancet*, 2002, **359** : 583-584.
20. LE CHENADEC J, MAYAUX MJ, GUIHENNEUC-JOUYAUX C et al. Enquête périnatale française study group. Perinatal antiretroviral treatment and hematopoiesis in HIV-uninfected infants. *AIDS*, 2003, **17** : 2053-2061.
21. LYONS FE, COUGHLAN S, BYRNE CM et al. Emergence of antiretroviral resistance in HIV-positive women receiving combination antiretroviral therapy in pregnancy. *AIDS*, 2005, **19** : 63-67.
22. MACASSA E, BURGARD M, VEBER F et al. Characteristics of HIV infected HIV children recently diagnosed in Paris, France. *Eur J Ped*, 2006, in press.
23. MANDELBROT L, KERMARREC N, MARCOLLET A et al. Case report : nucleoside analogue-induced lactic acidosis in the third trimester of pregnancy. *AIDS*, 2003, **17** : 272-273.
24. MANDELBROT L, LANDREAU-MASCARO A, REKACEWICZ C et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA*, 2001, **285** : 2083-2093.
25. MARCOLLET A, GOFFINET F, FIRTION G et al. Differences in postpartum morbidity in women who are infected with the human immunodeficiency virus after elective cesarean delivery, emergency cesarean delivery, or vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, **186** : 784-789.
26. MARZOLINI C, KIM RB. Placental transfer of antiretroviral drugs. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, **78** : 118-122.
27. MIROCHNICK M, STEK A, ACEVEDO M et al. Safety and pharmacokinetics of nelfinavir coadministered with zidovudine and lamivudine in infants during the first 6 weeks of life. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, **39** : 189-194.
28. MOFENSON LM, MUNDERI P. Safety of antiretroviral prophylaxis of perinatal transmission for HIV-infected pregnant women and their infants. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002, **30** : 200-215.
29. MOODLEY D, PILLAY K, NAIDOO K et al. Pharmacokinetics of zidovudine and lamivudine in neonates following coadministration of oral doses every 12 hours. *J Clin Pharmacol*, 2001, **41** : 732-741.
30. NDUATI R, JOHN G, MBORI-NGACHA D et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1 : a randomized clinical trial. *JAMA*, 2000, **283** : 1167-1174.
31. OLIVERO OA, ANDERSON LM, DIWAN BA et al. Transplacental effects of 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine (AZT) : tumorigenicity in mice and genotoxicity in mice and monkeys. *J Natl Cancer Inst*, 1997, **89** : 1602-1608.
32. PETROPOULOU F, MOSTROU G, OLIVERO OA et al. for the women and infants transmission study (WITS) Group. Long-term mitochondrial toxicity in HIV uninfected infants born to HIV-infected mothers. *J AIDS*, 2003, **33** : 175-183.

33. PUBLIC HEALTH SERVICE TASK FORCE RECOMMENDATIONS. Use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States (<http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/>).
34. SHIRAMIZU B, SHIKUMA KM, KAMEMOTO L et al. Placenta and cord blood mitochondrial DNA toxicity in HIV-infected women receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitors during pregnancy. *J AIDS*, 2003, 32 : 370-374.
35. TAH A TE, KUMWENDA NI, GIBBONS A et al. Short postexposure prophylaxis in newborn babies to reduce mother-to-child transmission of HIV-1 : NVAZ randomised clinical trial. *Lancet*, 2003, 362 : 1171-1177.
36. THE EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS*, 2000, 14 : 2913-2920.
37. THE EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2005, 40 : 458-465.
38. THE INTERNATIONAL PERINATAL HIV. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 : a meta-analysis of 15 prospective cohort studies group. *N Engl J Med*, 1999, 340 : 977-987.
39. THORNE C, NEWELL ML. Are girls more at risk of intrauterine-acquired HIV infection than boys ? *AIDS*, 2004, 18 : 344-347.
40. TROCMÉ N, DOLLFUS C. Familles sérodifférentes : de la métaphore à la réalité. *Journal du Sida*. 2005, 177 : 24-26.
41. WADE NA, BIRKHEAD GS, WARREN BL et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*, 1998 ,339 : 1409-1414.
42. WARSZAWSKI J, TUBIANA R, LE CHENADEC J et al. for the ANRS French Perinatal Cohort. Mother-to-child HIV-1 transmission despite antiretroviral therapy in the EPF-French Perinatal cohort. In press.
43. WATTS DH, BALASUBRAMANIAN R, MAUPIN RT Jr et al. Maternal toxicity and pregnancy complications in human immunodeficiency virus-infected women receiving antiretroviral therapy : PACTG 316. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 190 : 506.

Assistance médicale à la procréation

44. TACHET A, DULIOUST E, SALMON D et al. Detection and quantification of HIV-1 in semen : identification of a subpopulation of men at high potential risk of viral sexual transmission. *AIDS*, 1999, 13 823-831.
45. LERUEZ-VILLE M, DULIOUST E, COSTABIOLA D et al. Decrease in HIV-1 seminal shedding in men receiving highly active antiretroviral therapy : an 18 month longitudinal study (ANRS EP012). *AIDS*, 2002, 16 : 486-488.
46. ZHANG H, DORNADULA G, BEUMONT M et al. Human immunodeficiency virus type 1 in the semen of men receiving highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med*, 1998, 339 : 1803-1809.
47. COOMBS RW, SPECK CE, HUGHES JP et al. Association between culturable human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) in semen and HIV-1 RNA levels in semen and blood : evidence for compartmentalization of HIV-1 between semen and blood. *J Infect Dis*, 1998, 177 : 320-330.
48. GHOSN J, VIARD JP, KATLAMA C et al. Evidence of genotypic resistance diversity of archived and circulating viral strains in blood and semen of pre-treated HIV-infected men. *AIDS*, 2004, 18 : 447-457.
49. BUJAN L, DAUDIN M, MATSUDA T et al. Factors of intermittent HIV-1 excretion in semen and efficiency of sperm processing in obtaining spermatozoa without HIV-1 genomes. *AIDS*, 2004, 18 : 757-766.
50. HALFON P, GIORGETTI C, BOURLIERE M et al. Medically assisted procreation and transmission of hepatitis C virus : absence of HCV RNA in purified sperm fraction in HIV co-infected patients. *AIDS*, 2006, 20 : 241-246.
51. BRIAT A, DULIOUST E, GALIMAND J et al. HCV in the semen of HIV-1 co-infected men : prevalence and origin (ANRS HC EP 09 and AP HP BINECO). *AIDS*, 2005.
52. PASQUIER C, BUJAN L, DAUDIN M et al. Intermittent detection of hepatitis C virus (HCV) in semen from men with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and HCV. *J Med Virol*, 2003, 69 : 344-349.
53. PEKLER VA, ROBBINS WA, NYAMATHI A et al. Use of versant TMA and bDNA 3. 0 assays to detect and quantify hepatitis C virus in semen. *J Clin Lab Anal* 2003, 17 : 264-270.
54. SCOTT RM, SNITBHAS R, BANCROFT WH et al. Experimental transmission of hepatitis B virus by semen and saliva. *J Infect Dis*, 1980, 142 : 67-71.

55. HADCHOUEL M, SCOTTO J, HURET JL et al. Presence of HBV DNA in spermatozoa : a possible vertical transmission of HBV via the germ line. *J Med Virol*, 1985, *16* : 61-66.
56. JENISON SA, LEMON SM, BAKER LN, NEWBOLD JE. Quantitative analysis of hepatitis B virus DNA in saliva and semen of chronically infected homosexual men. *J Infect Dis*, 1987, *156* : 299-307.
57. ALI BA, HUANG TH, XIE QD. Detection and expression of hepatitis B virus X gene in one and two-cell embryos from golden hamster oocytes in vitro fertilized with human spermatozoa carrying HBV DNA. *Mol Reprod Dev*, 2005, *70* : 30-36.
58. HUANG JM, HUANG TH, QIU HY et al. Effects of hepatitis B virus infection on human sperm chromosomes. *World J Gastroenterol*, 2003, *9* : 736-740.
59. PASQUIER C, DAUDIN M, RIGHI L et al. Sperm washing and virus nucleic acid detection to reduce HIV and hepatitis C virus transmission in serodiscordant couples wishing to have children. *AIDS*, 2000, *14* : 2093-2099.
60. KIM LU, JOHNSON MR, BARTON S et al. Evaluation of sperm washing as a potential method of reducing HIV transmission in HIV-discordant couples wishing to have children. *AIDS*, 1999, *13* : 645-651.
61. CHRYSTIE IL, MULLEN JE, BRAUDE PR et al. Assisted conception in HIV discordant couples : evaluation of semen processing techniques in reducing HIV viral load. *J Reprod Immunol*, 1998, *41* : 301-306.
62. FIORE JR, LORUSSO F, VACCA M et al. The efficiency of sperm washing in removing human immunodeficiency virus type 1 varies according to the seminal viral load. *Fertil Steril*, 2005, *84* : 232-234.
63. LERUEZ-VILLE M, DE ALMEIDA M, TACHET A et al. Assisted reproduction in HIV-1-serodifferent couples : the need for viral validation of processed semen. *AIDS*, 2002, *16* : 2267-2273.

ANNEXE. LISTE DES CENTRES RÉALISANT UNE ACTIVITÉ D'AMP À RISQUE VIRAL VIH (mise à jour de mars 2006, réalisée conjointement par l'Agence de biomédecine et la Haute Autorité de Santé)

Structure	Adresse	Ville	Téléphone	Site internet
CMCO	19, rue Louis-Pasteur, BP 120, 67303	Schiltigheim	03.88.62.83.10 /13	www.sihcus.cmco.fr
CHU de Strasbourg (Hôpital civil)	1, place de l'hôpital, BP 426, 67091	Strasbourg	03.88.11.67.68	www.chru.strasbourg.fr
CHU de Besançon (Saint-Jacques)	2, place Saint-Jacques, 25030	Besançon	03.81.21.88.04	www.chu-besancon.fr
CHU de Lyon (hôpital Édouard-Herriot)	5, place d'Arsonval, 69003	Lyon	04.72.11.77.60 /66	www.chu-lyon.fr
Institut de médecine de la reproduction	6-20, rue Rocca, 13008	Marseille	04.91.16.79.00	www.imr-marseille.com
Laboratoire Caparros- Giorgetti	6-20, rue Rocca, 13008	Marseille	04.91.16.79.16	www.imr-marseille.com
CHU Toulouse (hôpital Paule de Viguier)	330, avenue de Grande- Bretagne, 31059	Toulouse	05.67.77.11.45	www.chu-toulouse.fr
CHU Nancy (maternité A. Pinard)	10, rue du Dr Heydenreich, BP 4213, 54042	Nancy	03.83.34.44.44	www.maternite.chu-nancy.fr
CHU de Rennes (Hôtel-Dieu)	1bis, rue de la Cochardière, 35064	Rennes	02.99.63.13.11	www.chu-rennes.fr
CHU-Maternité Pellegrin	Place Amélie-Raba-Léon, 33076	Bordeaux	05.56.79.56.79	www.chu-bordeaux.fr
APHP Bichat-Claude Bernard	46, rue Henri-Huchard, 75018	Paris	01.40.25.76.71	www.aphp.fr
APHP Cochin	27, rue du Faubourg Saint-Jacques 75014	Paris	01.58.41.19.14 /15.53	www.aphp.fr
APHP Pitié-Salpêtrière	47, boulevard de l'Hôpital, 75013	Paris	01.42.17.77.10 /78.82	www.aphp.fr

Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH

La prise en charge d'un nouveau-né de mère infectée par le VIH et la procédure diagnostique selon l'âge sont traitées dans le chapitre 6.

Le nombre d'enfants infectés par le VIH vivant en France est estimé à environ 1 500. À titre de comparaison, l'OMS estime que près de 2 000 enfants sont contaminés chaque jour dans le monde, principalement en Afrique subsaharienne. Grâce au traitement préventif de la transmission mère-enfant durant la grossesse, pas plus de 10 à 20 nouveau-nés infectés sont diagnostiqués chaque année en France ces dernières années, auxquels il faut toutefois ajouter les enfants nés en pays de forte endémie récemment arrivés en France. Une étude réalisée entre 2000 et 2005 dans un centre parisien a montré que les enfants sont parfois diagnostiqués à un stade avancé de l'infection, malgré un séjour en France parfois depuis plusieurs années [1]. Un effort de sensibilisation des pédiatres et généralistes à la pratique du dépistage chez l'enfant est donc souhaitable. Il est important de signaler le dénuement social, psychologique et administratif de nombreuses familles concernées – d'origine africaine pour la plupart –, justifiant le recours à un accompagnement multidisciplinaire et communautaire. À ces enfants infectés en période périnatale s'ajoutent annuellement une centaine d'adolescents infectés par voie sexuelle (essentiellement hétérosexuelle) et suivis pour la plupart en médecine adulte.

La complexité du traitement, l'évolution rapide des connaissances et le faible nombre d'enfants infectés en France imposent que le suivi thérapeutique se fasse dans un centre spécialisé. La notion de « centre de référence accrédité » n'existe pas en France contrairement à d'autres pays européens, mais une réflexion à ce sujet paraît souhaitable.

S'il existe quelques particularités pédiatriques d'utilisation des antiviraux, l'essentiel des connaissances reste extrapolé de l'expérience du traitement des adultes, qu'il importe donc de bien connaître avant de prendre en charge un enfant. Des progrès indéniables ont été faits ces dernières années dans la mise à disposition de formes pédiatriques des antiviraux. La plupart d'entre eux – mais pas tous – sont désormais disponibles sous formes buvables. D'importants efforts doivent 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 dans la difficulté d'ingestion. Enfin, le délai légitime entre l'obtention de l'AMM pour l'adulte et son extension à l'enfant est parfois beaucoup trop long, obligeant à des prescriptions hors AMM fondées sur des données de pharmacocinétique et de tolérance insuffisantes (*voir Annexe 1*).

PROFIL ÉVOLUTIF DE L'INFECTION DE L'ENFANT

La maladie de l'enfant est d'évolution bimodale : en l'absence de traitement, environ 15 p. 100 des enfants infectés développent une forme évolutive précoce et sévère souvent associée à une encéphalopathie (IIa). Les autres enfants ont un profil évolutif peu différent de celui de l'adulte, avec un risque cumulatif de Sida de l'ordre de 4 à 5 p. 100 par an (IIa). Comme chez l'adulte, une proportion significative d'enfants ont une infection lentement évolutive. Dans l'enquête périnatale française (EPF), la proportion d'enfants n'ayant pas reçu de traitement antirétroviral et dont les CD4 restent supérieurs à 15 p. 100, est de l'ordre de 30 p. 100 à l'âge de 7 ans et de 15 p. 100 à 10 ans. Les données concernant le profil évolutif des enfants récemment infectés malgré 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. La classification CDC utilisée en pédiatrie est détaillée dans l'annexe 2.

GÉNÉRALITÉS SUR LE TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL EN PÉDIATRIE

L'objectif général du traitement chez l'enfant est le même que chez l'adulte : une réduction durable de la réPLICATION virale au-dessous du seuil de détection, seul garant de l'absence de sélection de mutation de résistance et d'une efficacité virologique, immunologique et clinique à long terme. En l'état actuel des connaissances, le traitement est maintenu le plus longtemps possible, sous réserve de sa bonne tolérance et de l'adhésion de l'enfant et de sa famille. Malgré les difficultés à faire accepter à un enfant une multithérapie antirétrovirale sur une longue durée et les quelques divergences entre les différentes recommandations internationales, la baisse de la mortalité et de la morbidité de l'infection est majeure. Celle-ci a pu être mesurée dans différents registres ou cohortes où la mortalité des enfants infectés correctement traités est devenue quasi nulle depuis 2 à 3 ans, au moins dans les pays industrialisés (IIa) [2, 3]. La majorité des évaluations thérapeutiques réalisées chez l'enfant relève toutefois une proportion importante d'enfants ayant une suppression insuffisante de la réPLICATION virale plasmatique par rapport à ce qui est observé chez l'adulte [4]. Les difficultés d'adhésion à ces associations médicamenteuses complexes et parfois mal tolérées sont à l'origine de la plupart de ces résultats virologiques insuffisants. Une utilisation à des doses suboptimales de certaines molécules, par méconnaissance de leur pharmacologie pédiatrique, peut aussi être à l'origine d'une partie de ces échecs virologiques. Le risque majeur de cette réPLICATION résiduelle est, comme chez l'adulte, l'émergence de résistances virales dont l'incidence en pédiatrie commence à être appréciée à large échelle. La gestion prudente du « capital thérapeutique » de l'enfant est cruciale, et tout doit être fait pour en limiter au maximum l'apparition. Malgré ces difficultés, l'impact sur les paramètres immunologiques reste extrêmement fort, responsable de la baisse massive de la morbi-mortalité pédiatrique déjà mentionnée. De plus, les résultats publiés reflètent souvent une expérience déjà ancienne qui ne correspond pas à celle actuellement constatée dans les centres spécialisés. Des données récentes suggèrent en effet une amélioration très substantielle des résultats virologiques sur ces deux dernières années, tant pour les enfants dont le traitement a été initié récemment que pour les enfants traités depuis longtemps par plusieurs lignes thérapeutiques successives. Une meilleure connaissance des molécules, de leur biodisponibilité chez l'enfant et de leurs effets indésirables, 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 – bref une meilleure prescription – rendent compte de ces progrès.

STRATÉGIES D'UTILISATION DES ANTIRÉTROVIRAUX CHEZ L'ENFANT

En dehors des études de pharmacologie plus ou moins détaillées, 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. Aucune des études pédiatriques publiées ces deux dernières années n'apporte aujourd'hui un niveau de preuve de type Ia, tant pour le choix des molécules que pour le moment optimal de début de traitement, d'arrêt ou de changement. Pour des raisons évidentes, les études contrôlées comparatives à large échelle sont rares, longues à mener, et leurs résultats sont parfois obsolètes au moment de leurs publications. L'utilisation des antirétroviraux chez l'enfant reste donc largement extrapolée des résultats observés chez l'adulte, indissociables de la pratique pédiatrique.

Comme chez l'adulte, l'évaluation pronostique est fondée sur la mesure du taux de lymphocytes CD4 circulants et de la charge virale. Chez l'enfant, le taux de lymphocytes CD4 est généralement exprimé en pourcentage du nombre total de lymphocytes, en raison des variations physiologiques du nombre de lymphocytes avec l'âge. Quelques discordances entre pourcentage et 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 fonder sur le moins bon des deux en cas de discordance (III). Une importante méta-analyse a apporté des données précises sur le risque évolutif attaché à différents niveaux de CD4 ou de charge virale en fonction de l'âge (IIa) [5]. Elle confirme que les seuils de risque d'une infection opportuniste sont plus élevés dans les premières années de vie : ainsi le risque de Sida à 12 mois devient-il significatif pour des valeurs de CD4 inférieures à 15 p. 100 pour les plus de 5 ans, à 20 p. 100 pour les 2-5 ans, à 30 p. 100 pour les 1-2 ans et à 35 p. 100 pour les moins d'un an. Cette différence est aussi constatée pour la charge virale plasmatique : celle-ci est prédictive d'un risque significatif de Sida à 12 mois à partir de 4,5 log pour les plus de 2 ans, mais les valeurs les plus basses restent associées à un risque pour les moins de 2 ans. Certaines limites et certains biais de cette étude doivent atténuer son application à la lettre dans des recommandations de mise sous traitement anti-viral. L'interprétation de la valeur prédictive de ces deux paramètres doit être fondée sur plusieurs tests et sur un profil évolutif plutôt que sur une seule valeur. La recherche de nouveaux marqueurs prédictifs en pédiatrie doit être poursuivie, surtout chez le très jeune enfant.

Chez le nouveau-né, la réplication virale après infection atteint en quelques semaines des valeurs parfois très élevées ($> 10^7$ copies d'ARN VIH/ml de plasma), avec une décroissance nettement plus lente que chez l'adulte en primo-infection. Les enfants atteints d'une forme précoce et sévère ont en moyenne des charges virales plus élevées dans les premières semaines et mois de vie, mais la grande dispersion des valeurs rend l'analyse individuelle difficile. Comme indiqué précédemment, la charge virale et le taux de CD4 sont peu prédictifs à cet âge. Les résultats virologiques de la naissance (isolement du virus et quantification possible avant J7), la présence de signes cliniques chez l'enfant dès la naissance (hépato-splénomégalie, adénopathies), des CD4 inférieurs à 30 p. 100 et une co-infection à CMV sont associés à un risque plus élevé d'évolution précoce et sévère (IIa).

Plusieurs études observationnelles ont mis en évidence un bénéfice du traitement anti-rétroviral précoce avant l'âge de 3 à 6 mois sur le risque d'évolution précoce et sévère, encéphalopathie incluse [6-10]. Le bénéfice d'une multithérapie précoce pour les 15 à 20 p. 100 de nourrissons à risque de forme sévère est toutefois à mettre en balance avec les inconvénients potentiels d'une multithérapie précoce pour la majorité des nourrissons dont l'évolution de l'infection sera plus lente. En termes de rapport bénéfices/risques, à cet âge de la vie, les difficultés thérapeutiques sont maximales, compte tenu du manque d'information sur la pharmacocinétique et la tolérance des molécules antirétrovirales. En outre, la plupart des nourrissons infectés naissent aujourd'hui de parents vivants dans des condi-

tions 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. Au total, si le bénéfice d'un traitement précoce pour les enfants à risque d'encéphalopathie et d'infections opportunistes précoces est évident, son intérêt pour les autres enfants n'est pas établi, notamment au regard des inconvénients potentiels des traitements actuels (toxicité, résistance). Cette question doit être abordée dans les mêmes termes que celle du traitement de la primo-infection de l'adulte (*voir Chapitre 8*). Il est ainsi nécessaire de mettre en place rapidement des essais d'interruption thérapeutique chez des enfants asymptomatiques ayant été traités précocelement à titre systématique dans les premiers mois de vie.

Pour les enfants plus grands, il n'y a pas d'évaluation comparative du bénéfice clinique à instituer une multithérapie selon le seuil de charge virale et/ou de CD4 auquel elle est débutée. La qualité de la reconstitution immunitaire selon l'âge ou le taux initial de CD4 est discordante selon les études (IIa) [11-14]. Le seuil de 15 p. 100 de CD4 représente certainement une indication formelle du traitement, même en l'absence de tout symptôme clinique (IIa). Pour certains experts, ce seuil peut être porté à 20 p. 100 pour les enfants de 1 à 3 ans (III).

Indications thérapeutiques

Elles sont résumées dans l'encadré.

Enfant de plus de 12 mois

- *Enfant symptomatique au stade B ou C et /ou CD4 inférieurs à 15 p. 100 : traitement recommandé (Ala)*. Pour certains experts, ce seuil est relevé à 20 p. 100 chez les enfants entre 1 et 3 ans.
- *Enfant asymptomatique ou peu symptomatique (classification CDC N, A) et CD4 supérieurs à 25 p. 100 et charge virale inférieur à 10⁵ copies/ml : abstention thérapeutique recommandée (Alla)*. La situation clinique et biologique est réévaluée environ tous les trois à quatre mois.
- *Enfant asymptomatique ou peu symptomatique (classification CDC N, A) et CD4 compris entre 15 et 25 p. 100 (20 p. 100 pour les enfants entre 1 et 3 ans) ou charge virale supérieure à 10⁵ copies/ml : traitement à discuter (BIIa)*. Dans cette situation, une surveillance rapprochée peut permettre de retarder la mise sous traitement.

Enfant de moins de 12 mois

Deux situations peuvent être distinguées.

- *Nouveau-né et nourrisson à haut risque de forme précoce et sévère : mère à un stade avancé de l'infection durant la grossesse ; PCR ADN positive avant J7 ; charge virale supérieure à 10⁶ et/ou lymphocytes CD4 inférieurs à 30 p. 100 et/ou symptômes cliniques à la naissance (hépato-splénomégalie, polyadénopathie) et/ou co-infection péri-natale à CMV : traitement d'emblée recommandé (Alla)*.
- *Nouveau-né et nourrisson asymptomatique sans facteur de risque néonatal reconnu de forme précoce et sévère : l'insuffisance des données disponibles ne permet pas de préférer l'une des deux options suivantes :*
 - option 1 : traitement antirétroviral précoce. Compte tenu des difficultés de prévision d'une forme précoce et sévère et des conséquences éventuelles sur le système nerveux central, certains experts recommandent un traitement antirétroviral précoce systématique dès la confirmation du diagnostic d'infection (BIIa). La durée optimale de ce traitement systématique n'est pas établie ;

- option 2 : traitement antirétroviral différé. Compte tenu des incertitudes sur la toxicité et le bénéfice à long terme, le traitement précoce n'est pas recommandé de façon systématique. Un suivi actif et rapproché du nourrisson (au moins mensuel) doit réévaluer régulièrement sa situation clinique, virologique et surtout immunologique. Le traitement est initié en cas de baisse des CD4 à moins de 30 p. 100 et/ou de charge virale supérieure à 10^6 copies/ml et/ou de cinétique d'augmentation rapide de la charge virale (IIa). En l'état actuel des connaissances, ce traitement est poursuivi sans limitation de durée.

CHOIX DES MÉDICAMENTS POUR LE TRAITEMENT INITIAL

Les multithérapies composées de deux inhibiteurs nucléosidiques (INTI) et d'un inhibiteur de protéase (IP) non potentialisé par le ritonavir ou d'un inhibiteur non nucléosidique (INNTI) peuvent inhiber durablement la réPLICATION virale d'un enfant et sont associées à une reconstitution immunitaire quasi constante (IIa). Bien qu'aucune comparaison ou méta-analyse formelle des études disponibles n'ait été réalisée, les points suivants peuvent être dégagés :

- le pourcentage d'enfants ayant une charge virale plasmatique indétectable est – à quelques exceptions près – généralement inférieur à ce qui est observé chez l'adulte, de l'ordre de 50 p. 100 pour un seuil de 50 copies d'ARN VIH/ml (IIa) ;
- la seule étude de niveau (la) suggère que l'association abacavir-lamivudine est plus puissante que l'association zidovudine-abacavir ou zidovudine + lamivudine en association au nelfinavir ;

– les associations de quatre molécules incluant 2 INTI, 1 IP et 1 INNTI ou deux IP ou trois molécules issues de chacune des trois classes (1 INTI + 1 IP + 1 INNTI) sont associées à des résultats virologiques meilleurs que les trithérapies conventionnelles (2 INTI + 1 IP non potentialisé ou 2 INTI + 1 INNTI) (IIa) [4, 15-23]. Ils sont toutefois équivalents, voire moins bons que ceux obtenus dans des études non comparatives plus récentes de trithérapie incluant deux INTI et le seul IP potentialisé disposant d'une AMM chez l'enfant (lopinavir/r) (IIa). Les molécules disponibles pour l'enfant sont détaillées dans l'annexe 1.

Contrairement aux recommandations chez l'adulte, il n'est pas possible de mettre sur le même niveau les associations incluant un IP potentialisé et celles incluant un INNTI. Bien que d'efficacité virologique intrinsèque probablement similaire, la faible barrière génétique des INNTI à la sélection de mutants résistants, associée aux fréquentes difficultés d'adhésion chez l'enfant incitent à la prudence. Une étude randomisée internationale (protocole PENPACT I) est en cours sur ce sujet. Dans l'attente des résultats, la prescription en première ligne d'une multithérapie doit privilégier l'utilisation du lopinavir/r en association à deux INTI (IIa). En cas de refus ou d'impossibilité pour l'enfant d'ingérer le lopinavir/r (taille des gélules, goût du sirop), le seul autre IP pédiatrique disponible est le nelfinavir. Sa puissance intrinsèque est moindre (IIa). Sa variabilité inter- et intra-individuelle justifie une surveillance des taux sériques [24, 25] (IIa). Enfin, la poudre pour suspension buvable est d'utilisation difficile. Le comprimé destiné aux adultes et grands enfants peut être utilisé après écrasement et mise en suspension chez les petits (IIa). Une combinaison incluant deux INTI et un INNTI doit être réservée aux situations de grande certitude quant à l'adhésion de l'enfant et de sa famille au projet thérapeutique (B). Dans ce cas, il n'y a pas d'argument pour préférer l'une ou l'autre des deux molécules disponibles de cette classe (CIII), sous réserve de l'âge car l'AMM de l'efavirenz débute à 3 ans et celle de la névirapine à 2 mois. L'utilisation en une prise par jour est un argument fort d'utilisation de l'efavirenz. Le choix des deux INTI peut reposer sur les conclusions de l'étude Penta 5 et combiner abacavir + lamivudine, surtout si l'enfant est capable d'ingérer le comprimé combiné. 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 Kaletra® ou un INNTI (III) [26]. Le risque d'allergie à l'abacavir est aussi élevé chez l'enfant que chez l'adulte (IIa). Il doit être soigneusement pris en compte et anticipé avec l'enfant et sa famille, comme tous les effets indésirables attendus avec ces traitements. Les données de toxicité contre-indiquent la stavudine en première ligne (Alla). 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 ténofovir n'a pas, à ce jour, d'AMM pédiatrique. Enfin, un génotype viral sera pratiqué au moment de la découverte de la séropositivité : si le génotype de la souche transmise est inconnu ou exprime des mutations de résistance, le choix du traitement initial tentera de les prendre en compte.

Quel traitement initial ?

- *Choix préférentiel* : à tous les âges et quels que soient les paramètres immunovirologiques initiaux : association de deux INTI (abacavir + lamivudine ou zidovudine + abacavir ou zidovudine + lamivudine) et d'un IP/r (Alla).

L'impossibilité à ingérer les différentes formes galéniques de lopinavir/r peut conduire à proposer le nelfinavir.

L'association abacavir + lamivudine est privilégiée si l'enfant est capable d'ingérer la co-formulation et/ou si le nelfinavir a été choisi (Ala). Le risque d'allergie grave à l'abacavir doit être pris en compte et anticipé avec l'enfant et sa famille.

- *Choix alternatif* : association de deux INTI et d'un INNTI sous réserve de l'assurance stricte d'une bonne observance dès le début du traitement (BIIa).

SUIVI DU TRAITEMENT

Le suivi de l'enfant évaluera, à chaque échéance, l'adhésion, la tolérance et l'efficacité. 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 de plus de 4-5 ans dont la réPLICATION virale est correctement contrôlée. Les examens biologiques incluent la mesure de la charge virale plasmatique et les CD4. La place du dosage des antirétroviraux est encore discutée. Il est certainement justifié (BIIa) lors de l'emploi de molécules hors AMM ou dont la variabilité interindividuelle est importante (nelfinavir) et chez les patients dont le virus présente des mutations de résistance aux IP (Alla) [24, 25]. La valeur prédictive du quotient inhibiteur, démontrée pour le lopinavir et l'amprénavir, justifie la pratique des dosages en cas de souche virale exprimant des mutations de résistance (Ia) [19, 27].

COMPLICATIONS

Toxicité des médicaments

L'ensemble des complications décrites chez l'adulte l'ont aussi été chez l'enfant dans des études observationnelles, de cohorte ou des cas cliniques (IIa,b et III). Les phénomènes allergiques vis-à-vis de l'abacavir et de la névirapine sont similaires à ce qui est observé chez l'adulte (IIa). Les troubles digestifs semblent comparables (III). Comme chez l'adulte, l'efavirenz induit chez l'enfant des troubles neurosensoriels (vertiges, troubles de l'endormissement, cauchemars), en général passagers. Une grande prudence dans son utilisation est recommandée en cas d'antécédent psychiatrique (IIa).

La toxicité mitochondriale est observée chez l'enfant à tout âge et dans la même expression que chez l'adulte (de l'hyperlactatémie asymptomatique jusqu'à l'acidose lactique sévère avec défaillance multiviscérale). Les facteurs de risque en sont le jeune âge à l'initiation, les associations incluant la didanosine et/ou la stavudine [28-31] (IIa). Le dosage systématique des lactates n'est pas recommandé puisqu'une élévation modérée des lactates n'est pas prédictive de la survenue d'un état d'acidose lactique grave (IIa). Une telle toxicité doit être évoquée devant toute symptomatologie évocatrice (neurologique, digestive, hépatique) inexpliquée. Elle régresse rapidement si les INTI sont arrêtés à temps.

Le syndrome lipodystrophique a fait l'objet de plusieurs évaluations concordantes [32-37]. Le syndrome clinique n'est pas bien défini chez l'enfant sur son versant lipohypertrophie (III). Cette hypertrophie concerne 20 à 30 p. 100 des enfants, mais elle est parfois difficile à distinguer d'une simple surcharge pondérale d'origine alimentaire. La lipoatrophie est sans doute plus rarement observée chez l'enfant que chez l'adulte. Il n'y a pas de données 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.

Une hypertriglycéridémie significative et/ou une hypercholestérolémie et/ou une insulino-résistance sont notées chez 30 à 60 p. 100 des enfants traités selon les études. Les facteurs de risque de survenue sont globalement les mêmes que chez l'adulte. Notons l'incidence plus grande à la puberté dans une étude et la relative stabilité dans le temps des perturbations sur une durée moyenne de 2 ans (IIa). Les rares données sur d'éventuelles anomalies de la paroi artérielle par les mesures non invasives d'écho-Doppler sont discordantes dans deux études rapportées [38, 39]. Aucune expérience sur l'utilisation des hypolipémiants n'est rapportée à ce jour chez l'enfant. Les conseils hygiénodiététiques doivent être proposés, mais leur efficacité préventive ou curative sur le syndrome lipodystrophique n'est pas établie (III). D'autres toxicités sont évoquées, notamment une éventuelle toxicité osseuse et rénale du ténofovir, mais les données sont limitées et discordantes.

L'évaluation du syndrome lipodystrophique et de l'hyperlipidémie associe l'examen clinique et la mesure du cholestérol total et des triglycérides plasmatiques à jeun tous les 3 à 4 mois. Les autres toxicités sont évaluées de la même façon que chez l'adulte (BIIa).

SYNDROME DE RECONSTITUTION IMMUNITAIRE

Il peut être observé chez l'enfant dans les mêmes circonstances que chez l'adulte [40] mais d'éventuels facteurs de risque spécifiques à l'enfant restent à identifier. 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 (IIIC) (voir Chapitre 13).

« SIMPLIFICATION » THÉRAPEUTIQUE ET ARRÊT THÉRAPEUTIQUE

Les données concernant un changement de traitement pour cause de toxicité ou de simplification sont très limitées et toutes de niveau IIa. Elles concernent la substitution d'un IP par l'efavirenz [41] ou de la stavudine par le ténofovir [42]. Seule la substitution d'un IP par l'efavirenz au sein d'une association virologiquement efficace peut faire l'objet d'une recommandation sous réserve d'une bonne adhésion et qu'il n'y ait pas de résistance à cette molécule (B). Cette notion de résistance peut ne pas être visible sur un génotype récent (notion

de virus résistants « archivés »). La simple notion d'un échec thérapeutique même ancien avec la classe des INNTI contre-indique ce remplacement (Ia). Deux études observationnelles rapportent l'évolution des paramètres immunovirologiques après arrêt thérapeutique [43, 44] (IIa). Une grande variabilité est observée, tant dans les arrêts programmés que dans ceux imposés par une toxicité. Les données récentes issues des essais chez l'adulte incitent à la prudence sur la notion d'arrêt programmé. Les interruptions thérapeutiques programmées (excepté les cas d'intolérance, de non-observance manifeste ou de choix du patient) sont déconseillées en dehors d'un protocole spécifique de recherche (BIIa).

ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE

Comme l'ont montré quelques études observationnelles, une proportion significative d'enfants sont cliniquement asymptomatiques, sans déficit immunitaire, mais en « échec virologique » avec une réPLICATION virale persistante et souvent la présence de mutations de résistance aux antirétroviraux. Il n'y a aucune donnée permettant de recommander chez l'enfant une attitude différente de celle définie chez l'adulte, en ce qui concerne les critères virologiques d'échec, la place du génotype de résistance et le choix des associations de deuxième ligne (ou plus). Comme chez l'adulte, une réPLICATION virale, même faible, peut conduire à l'émergence de mutations de résistance. À l'inverse, le changement prématûré de traitement peut rapidement aboutir à une situation de multirésistance virale et d'épuisement du capital thérapeutique disponible. Avant d'envisager un changement de traitement, il est essentiel de s'assurer de la bonne observance du traitement, d'effectuer des dosages d'antirétroviraux et de prendre connaissance de l'historique thérapeutique et des génotypes antérieurs à l'instar de ce qui est recommandé chez l'adulte dans cette situation. Le recours aux molécules ne disposant pas de l'AMM pédiatrique est ici souvent indispensable.

En ce qui concerne l'échec virologique, les mêmes recommandations que pour l'adulte peuvent être faites pour l'enfant. Le recours aux molécules hors AMM est souvent indispensable. Les causes de l'échec et les façons d'y remédier – problème d'observance en premier lieu – doivent être soigneusement évaluées avant une nouvelle ligne thérapeutique (CIII).

VACCINATIONS USUELLES

À l'exception du BCG qui reste contre-indiqué (Alla), le calendrier vaccinal doit être respecté. La qualité immunologique vaccinale est moins bonne chez l'enfant infecté que chez l'enfant non infecté (Ia). Cette affirmation mérite d'être vérifiée chez les enfants traités par multithérapie antirétrovirale [45]. Un complément vaccinal à l'adolescence, notamment vis-à-vis de la coqueluche et de l'hépatite B, peut être utile, compte tenu des réponses immunitaires moins bonnes dans ce contexte (BIIa). L'incidence importante des infections à pneumocoque justifie la recommandation d'une vaccination systématique avec le vaccin antipneumococcique conjugué. Son efficacité dans le contexte de l'infection par le VIH a été formellement démontrée, bien qu'elle soit moindre que chez l'enfant non infecté (Ia) [46]. Après 18-24 mois, le vaccin polysaccharidique (Pneumo23[®]) peut être administré, mais son efficacité n'est pas strictement démontrée dans ce contexte (III). En résumé, le programme vaccinal, incluant la vaccination antipneumococcique, doit être réalisé selon le calendrier usuel (Alla).

Les données concernant le vaccin contre la fièvre jaune sont très limitées. Il n'y a pas de contre-indication à ce vaccin en l'absence d'un déficit immunitaire sévère (BIIa).

PROPHYLAXIE DES INFECTIONS BACTÉRIENNES ET OPPORTUNISTES

Ce sujet a été très peu abordé en pédiatrie depuis l'ère des multithérapies. La remontée des CD4 au-dessus des seuils définissant le stade III de la classification du CDC pour une période de plus de 6 mois semble permettre un arrêt de la prophylaxie contre le *Pneumocystis* [47] (IIa). Dans la première année de vie, le risque de pneumocystose à des taux élevés de CD4 incite à la prudence ; la prophylaxie est maintenue tant que les CD4 sont inférieurs à 25 p. 100 (BIIa). Elle repose sur le triméthoprime-sulfaméthoxazole quotidien (TMP-SMZ) (Ia) [48].

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 (Ala).

Les immunoglobulines intraveineuses, dont l'indication est ici reconnue, sont exceptionnellement justifiées, en cas d'intolérance ou d'échec du TMP-SMZ (Ala).

Il est possible d'interrompre la prophylaxie anti-*Pneumocystis* si les CD4 sont supérieurs à 15 p. 100 depuis plus de 6 mois chez l'enfant âgé de plus d'un an (B IIa).

CO-INFECTONS PAR LE VHB, LE VHC ET LE VIH

La co-infection par le VHC et le VHB doit être systématiquement recherchée. Comme pour l'adulte, l'infection par le VHC n'est parfois décelable que par PCR avec une sérologie négative. Les quelques publications sur la co-infection VIH-VHC chez l'enfant ne montrent pas une sévérité accrue dans ce contexte [49, 50]. La co-infection maternelle par le VIH est un facteur de risque de transmission mère-enfant du VHC. Cependant, l'utilisation des multithérapies pendant la grossesse semble nettement atténuer ce facteur de risque. Il est possible que le pourcentage de clairance spontanée du VHC au cours des 2 à 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 ponction-biopsie hépatique n'est pas codifiée et la valeur prédictive des tests non invasifs (Fibrotest®, Fibroscan®) est inconnue chez l'enfant. En l'absence de données publiées, les indications thérapeutiques sont extrapolées de l'expérience de médecine adulte ainsi que du traitement des enfants infectés par le VHC.

La co-infection VIH-VHB a été très peu étudiée chez l'enfant. Le traitement anti-VIH doit dans ce contexte prendre en compte l'impact potentiel sur le VHB des traitements anti-VIH actifs sur les deux virus (lamivudine, emtricitabine, ténofovir), à la fois lors de leur introduction et de leur arrêt. Actuellement, chez l'enfant mono-infecté par le VHB, seuls l'interféron α et la lamivudine ont été évalués (IIa).

Un avis d'expert est nécessaire pour l'évaluation et l'éventuel traitement antiviral d'une hépatite B ou C. Les choix en matière d'évaluation et de traitement prendront en compte à la fois les recommandations pour les adultes co-infectés et l'expérience pédiatrique du traitement des enfants mono-infectés par le VHC ou le VHB (CIII).

CANCER

Plusieurs études de registre ou de cohorte ont évalué l'incidence des cancers chez l'enfant infecté par le VIH. Ce risque est environ 10 fois supérieur à celui de l'enfant d'âge égal non infecté. L'indiscutable diminution d'incidence observée depuis les multithérapies est encore

mal évaluée chez l'enfant [51]. Elle ne semble significative qu'après au moins 2 ans de traitement (IIa). Il n'y a pas de données autres que des cas cliniques isolés pour justifier le choix de protocoles spécifiques de traitement. On applique, en général, les protocoles établis pour les enfants non infectés dans leur intégralité, sans chercher à en réduire la durée ou l'intensité et en maintenant la multithérapie antirétrovirale (BIIa). La prise en charge de ces enfants doit être réalisée dans le cadre de services spécialisés

TROUBLES PSYCHOLOGIQUES DE L'ENFANT ET FACTEURS DE VULNÉRABILITÉ⁽¹⁾

Le plus souvent, les enfants se développent bien et mènent une vie presque normale ; leur qualité de vie n'est que rarement entravée par des limitations physiques ou des atteintes neurosensorielles [52, 53]. 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 d'être rejeté sont des sources d'angoisses importantes pour l'enfant comme pour ses parents.

Ces craintes participent parfois à une dramatisation du statut médical et à un sentiment d'injustice dont les enfants et adolescents se défendent de diverses manières : les uns choisissent de mener un combat actif et mettent tout en œuvre pour vivre comme les autres ; d'autres se révoltent avec une agressivité plus ou moins violente ; certains recourent au clivage avec déni de la maladie et non-observance du traitement. Ils adoptent fréquemment des conduites d'évitement, s'isolent socialement, diffèrent ou renoncent à des projets affectifs ou d'apprentissage par peur qu'ils ne puissent aboutir.

Crances 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 [54-56]. La qualité et la sécurité apportées par le milieu familial jouent un rôle considérable dans l'équilibre psychique des enfants et seront étayées par le suivi en consultation. Les psychothérapies individuelles, les groupes de parole et l'exercice en commun d'activités de loisir entre enfants séropositifs, atténuent leur souffrance psychique et celle de leur famille.

Les troubles neurologiques avec atteinte du système nerveux central associés à des pathologies psychiatriques comme la dépression, l'agitation, les troubles de l'attention et de la personnalité, sont devenus plus rares [54, 57]. Les troubles intellectuels sont exceptionnels et la condition physique des enfants est suffisamment bonne pour permettre une fréquentation régulière de l'école.

En cas de difficulté, il est important d'associer au suivi médical de l'enfant une prise en charge pluridisciplinaire psychologique, sociale et associative.

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 sur le droit des malades et la qualité du système de soins, il est conseillé de commencer

(1) La possibilité de troubles relationnels parents-enfant à l'annonce du diagnostic de l'infection est envisagée dans le chapitre 6.

le processus d'information dès l'âge scolaire, en présence des parents et avec leur consentement [58, 59]. Les professionnels varient beaucoup dans leurs pratiques d'information [60]. Les études portant sur la relation entre information et détresse psychologique ne permettent pas de trancher sur la bonne attitude [54, 61].

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 [62].

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 etachever 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 cinquième 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 en général pas le cas. C'est à travers son expérience subjective que l'enfant peut progressivement s'approprier l'information et l'intégrer. L'annonce n'est jamais acquise une fois pour toutes ; si les parents et le médecin sont soulagés de s'être acquittés d'une mission difficile, ils devront nécessairement la reformuler au cours de l'évolution de l'enfant.

INFORMATION DE L'ENTOURAGE ET DES STRUCTURES D'ACCUEIL

Il n'existe aucune nécessité d'informer les membres d'une structure d'accueil, puisqu'il n'existe pas de mesure particulière à prendre ni pour l'enfant, ni pour son entourage. Le droit au secret doit être respecté : une information ne peut être donnée qu'avec l'accord des parents ou du responsable légal et en accord avec l'enfant s'il est en âge de décider ; cette recommandation s'applique aussi au médecin scolaire [63, 64]. Il est recommandé de demander aux parents d'identifier les personnes de leur entourage qui méritent leur confiance et pourront leur apporter du soutien.

DIFFICULTÉS IDENTITAIRES ET RELATIONNELLES DANS LA FRATRIE

Être un enfant séropositif dans une fratrie séronégative peut susciter des sentiments ambivalents à l'égard de la mère qui a transmis le virus. À l'inverse, les frères et sœurs non infectés peuvent être exposés à des préjudices psychologiques similaires, voire supérieurs à ceux des enfants infectés [53].

L'ENFANT SÉROPOSITIF DEVENU ADOLESCENT

Le nombre d'enfants infectés par le VIH arrivant à l'adolescence est en constante augmentation. Le secret de leur séropositivité majore les difficultés de construction identitaire inhérentes à cette période de la vie [65]. 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 [52, 55]. 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 des associations) sont efficaces pour échanger sur les difficultés relatives au vécu de leur séropositivité et pour se reconnaître dans un groupe d'appartenance [66, 67].

Offrir une écoute contenante et chaleureuse dans le cadre de la consultation médicale permet à l'adolescent d'exprimer ses difficultés et, si besoin, de l'orienter sur une prise en charge psychologique et/ou sur des relais associatifs.

OBSERVANCE DU TRAITEMENT

La fréquence des difficultés d'observance semble la même que celle des autres maladies chroniques de l'enfance, mais l'enjeu peut être plus complexe du fait du pronostic vital de l'infection et, à plus court terme, du risque de sélection de virus résistants. La sensibilisation à l'observance peut débuter avant l'annonce de la séropositivité. Plusieurs obstacles peuvent altérer la prise du traitement chez l'enfant :

- une mauvaise information sur les modalités du traitement (prises, horaires...);
- des formes galéniques difficiles à prendre (nombre élevé de comprimés à avaler, volume des comprimés, mauvais goût);
- des effets indésirables pénibles;
- l'ignorance de l'enfant sur sa séropositivité, le manque de connaissances sur son infection et des défenses psychiques importantes (déni, 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 [68, 69].

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 [70, 71]. 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 traitements ou des interruptions volontaires. Le refus ou la mauvaise observance du traitement traduisent, chez certains

adolescents, la déception de ne pas pouvoir « guérir », ni de se débarrasser complètement du virus.

Enfin, dans l'univers de non-dit qui l'entoure, ne pas prendre son traitement peut être le seul moyen dont dispose l'adolescent pour s'exprimer, tant sur son infection que sur ses problématiques familiales ; par ce refus, il amorce le processus de séparation d'avec ses parents qui lui permettra de devenir adulte. Ou encore, tomber malade ou risquer de le devenir peut servir à se connecter à des parents distants ou 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 l'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.

Pour une meilleure prise en compte des questions d'observance

En cas d'observance globalement bonne

- Être attentif aux adaptations nécessaires : horaires, vacances, simplification galénique chaque fois que possible.
- Déetecter 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 à 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 [72, 73].
- Envisager une intervention : réunions familiales, mesures administratives et/ou judiciaires, internats, centres médicalisés.

SEXUALITÉ ET PRÉVENTION

Certains adolescents retardent le début de leur vie sexuelle parce qu'ils n'ont pas envie de révéler leur séropositivité : ils craignent souvent que le fait de mettre ou de proposer un préservatif ne révèle leur condition. L'adolescent séropositif est souvent très seul face à ces problèmes intimes dont il n'ose pas parler. La détresse psychologique peut être associée à des conduites à risque, notamment des rapports non protégés. En revanche, lorsque les adolescents se sentent soutenus par leurs pairs et que leur détresse émotionnelle diminue, ils adoptent des conduites plus sûres [74].

Tous les adolescents ne sont pas en difficulté dans leur vie amoureuse et sexuelle ; certains informent leurs partenaires de leur séropositivité et réussissent à mener une vie affective « épanouie » avec des rapports protégés.

Il est important d'aborder les questions de sexualité et de prévention, et notamment la conduite à tenir en cas de rupture de préservatif. Pour les filles, ce rôle peut être

partagé avec une gynécologue. Cette consultation spécialisée est le cadre approprié à la transmission des informations indispensables. L'approche gynécologique facilite la parole de l'adolescente à propos de son apparence physique et de ce qui la gêne dans son corps, notamment lorsqu'il existe une lipodystrophie. La consultation d'une gynécologue peut également servir de transition entre la prise en charge pédiatrique et le passage en secteur adulte, en exerçant une fonction de tiers médiatrice. La possibilité d'avoir des enfants, éventuellement à travers l'aide médicale à la procréation, est importante à aborder pour les rassurer et les aider à construire un projet de vie.

PASSAGE DES ADOLESCENTS D'UN SERVICE DE PÉDIATRIE VERS UN SERVICE D'ADULTES

Pour l'enfant séropositif devenu adolescent, pour ses parents, mais aussi pour le médecin, ce « passage » nécessaire est parfois naturel et aisément fait ou, au contraire, redouté et difficile. Il implique la rupture du lien privilégié que l'adolescent entretient avec « son » pédiatre depuis l'enfance et une confrontation aux services d'adultes qui peut être difficile. Cette angoisse de séparation est particulièrement ressentie par l'adolescent orphelin dont le pédiatre a connu les parents. Le risque que l'adolescent soit « perdu de vue » n'est pas à exclure. L'angoisse de séparation et la crainte d'abandon que ressentent les adolescents à l'idée du passage sont atténuées ou absentes lorsque le passage peut s'effectuer sur le même site hospitalier. Beaucoup de pédiatres privilégient le choix d'une équipe différente de celle qui suit le ou les parents. Plus qu'une question d'âge, le passage dans un service d'adultes doit prendre sens pour l'adolescent et se faire à l'occasion d'une étape symbolique (fin du cycle scolaire, majorité, déménagement, vie de couple, entrée dans la vie active...).

Le passage des adolescents d'un service de pédiatrie vers un service d'adultes est complexe. Il s'agit :

- pour le pédiatre, d'anticiper et de préparer l'adolescent au passage en service d'adultes, de choisir le médecin d'adultes en concertation avec lui et ses parents. Dans la mesure du possible, l'équipe ou le médecin choisi doit être différent de celui de ses parents ;
- pour le médecin d'adultes, d'être disponible et accueillant, de savoir relancer l'adolescent si le rendez-vous prévu n'a pas eu lieu, de ne pas s'inquiéter du mutisme fréquemment rencontré lors des premiers entretiens et de laisser s'instaurer la relation, enfin de ne pas hésiter à questionner l'adolescent sur son histoire personnelle et à refaire le point sur ses connaissances.

ADOLESCENTS INFECTÉS PAR VOIE SEXUELLE

Données épidémiologiques

La prévalence de l'infection et les comportements à risque dans cette population peuvent être appréhendés à partir de plusieurs sources.

Prévalence

Données sur les découvertes de séropositivité VIH

Les données de l’Institut de veille sanitaire (InVS) disponibles jusqu’en juin 2005 indiquent que les adolescents (15-19 ans) représentent 2 p. 100 du total des découvertes de séropositivités VIH durant la période citée. Une contamination par voie sexuelle est expressément indiquée pour les trois quarts d’entre eux, le mode de contamination n’étant pas précisé ou inconnu pour les autres. Pour les garçons, les rapports étaient d’ordre hétérosexuel dans 44 p. 100 des cas. La moitié des filles étaient originaires d’Afrique subsaharienne. Chez les filles, la grossesse représentait la circonstance du diagnostic de séropositivité dans un tiers des cas. Pour 30 p. 100 des nouveaux diagnostics, il s’agissait d’infections récentes datant de moins de 6 mois. Filles et garçons étaient asymptomatiques dans la plupart des cas.

Données sur la prophylaxie post-exposition au VIH

Huit pour cent des consultations pour prophylaxie post-exposition sexuelle ont concerné des adolescents de 15 à 19 ans (données InVS janvier 2000-décembre 2003). Deux fois plus de filles ont consulté pour cette indication, et il s’agissait d’un viol dans 75 p. 100 des cas.

Pour les garçons, un tiers des rapports à risque était de type homosexuel et il s’agissait d’un viol dans 10 p. 100 des cas.

Données sur la fréquentation des CDAG

Deux fois plus de filles (25 p. 100) que de garçons (13 p. 100) de 15-19 ans ont consulté en CDAG. La proportion de tests positifs était identique dans les deux groupes, soit 1 pour 1 000 (données InVS entre 2000 et 2004).

Données comportementales

L’utilisation du préservatif lors du premier rapport sexuel continue de se généraliser : 85 p. 100 des garçons et 78 p. 100 des filles qui ont commencé leur vie sexuelle entre 1998 et 2000 déclarent l’avoir utilisé (enquête KABP 2004 : connaissances, attitudes, croyances et comportements face au VIH/Sida ORS IDF). Cela reste stable pour la vie sexuelle débutée après 2000.

En revanche, l’utilisation déclarée du préservatif dans l’année qui suit le premier rapport augmente en 2004, mais cette augmentation ne concerne pas les 18-24 ans. Ces déclarations indiquent que les prises de risque persistent chez les jeunes qui sont, par ailleurs, moins sensibilisés au VIH/Sida, avec une dégradation des connaissances entraînant une baisse de l’attention accordée à la prévention.

En outre, les résultats 2004 restent fortement marqués par l’influence du niveau d’instruction des répondants : plus le niveau de diplômes est élevé, meilleures sont les connaissances, plus les attitudes sont tolérantes et meilleurs sont les comportements de prévention [75-77].

Facteurs associés à l’infection des adolescents

Plusieurs facteurs sont associés à l’infection. Les antécédents d’abus sexuels chez les filles et de violences physiques sont associés à un risque majoré d’IST, dont le VIH. La question de la prostitution se pose dans les pays en développement, mais existe également dans les populations nouvellement immigrées, en raison des difficultés matérielles fréquemment rencontrées. Un environnement familial instable et une déficience parentale sont éga-

lement des facteurs de risque retrouvés. L'usage de drogues (ecstasy, marijuana, *poppers*, crystal et GHB⁽¹⁾, alcool) prédispose à des rapports non protégés et à haut risque. Enfin, les troubles de l'identité sexuelle semblent un facteur favorisant la prise de risque d'infection par le VIH sexuellement transmise. Devant toute découverte de séropositivité VIH chez un adolescent, il convient de rechercher des circonstances anamnestiques, sociales, familiales ou comportementales susceptibles d'avoir favorisé la contamination.

Aspects réglementaires et légaux vis-à-vis d'un adolescent mineur (loi du 4 mars 2002, Code de la santé publique, article L.1111-5)

La loi visant le cas où le mineur s'oppose « expressément à la consultation du ou des titulaires de l'autorité parentale afin de garder le secret sur son état de santé » prévoit que par dérogation aux règles ordinaires de l'autorité parentale, « le médecin peut se dispenser d'obtenir le consentement du ou des titulaires de l'autorité parentale sur les décisions médicales à prendre lorsque le traitement ou l'intervention s'impose pour sauvegarder la santé d'une personne mineure ». Le législateur a souhaité résERVER le droit à la confidentialité, sans davantage de précision, aux circonstances où l'abstention de soins serait préjudiciable à la santé du mineur.

Cette faculté de conserver confidentielle la prise en charge ne peut s'exercer sans précaution : « le médecin doit dans un premier temps s'efforcer d'obtenir le consentement du mineur à cette consultation ».

L'attitude du médecin ne doit donc pas être de recueillir dans une position de neutralité la décision du mineur, il doit tenter de le persuader d'informer ses parents. Ce n'est que dans le cas « où le mineur maintient son opposition » et donc lorsque son attitude est déterminée que « le médecin peut mettre en œuvre le traitement ou l'intervention », malgré l'absence d'information et d'accord des parents. Dans ces circonstances, la loi prévoit que le mineur peut se faire accompagner d'une personne majeure de son choix.

Lieu de suivi pour les adolescents nouvellement infectés

Au-delà de 18 ans, il est préférable de débuter un suivi en service d'adultes. Entre 16 et 18 ans, il est important de prendre en compte l'avis du jeune patient, son degré de maturité, le contexte psycho-socio-affectif, le soutien familial, les circonstances diagnostiques telle que la grossesse.

Quel que soit le lieu du suivi, il est très important d'assurer le dépistage et le suivi de l'ensemble des IST (papillomavirus, *Chlamydia*, gonococcie, syphilis, herpès). Une consultation et un suivi gynécologique des jeunes filles sont indispensables. S'agissant des garçons, les données de l'examen clinique peuvent conduire à demander une consultation spécialisée.

Dans les deux cas, la question de la prévention devra être reprise, notamment en termes d'usage du préservatif et de prophylaxie post-exposition. Par ailleurs, le médecin devra anticiper le questionnement sur la procréation et les mesures possibles pour la prévention de la transmission mère-enfant du VIH.

(1) Gammahydroxybutyrate.

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. Une grande disponibilité et une écoute attentive et régulière seront nécessaires pour éviter que s'installent des difficultés de communication.

Points forts

- En 2005, le nombre d'enfants infectés par le VIH vivant en France était estimé à environ 1 500.
- Chaque année en France, 10 à 20 nouveau-nés sont diagnostiqués comme infectés par le VIH.
- Une centaine d'adolescents sont infectées chaque année par voie sexuelle.
- L'essentiel des connaissances dans le traitement de l'enfant reste extrapolé de l'expérience du traitement des adultes.
- Chez l'enfant, l'infection par le VIH continue de constituer un « handicap » psychologique du fait de l'importance de la stigmatisation sociale. Les psychothérapies individuelles, les groupes de parole et l'exercice en commun d'activités de loisirs entre enfants séropositifs atténuent leur souffrance psychique et celle de leur famille
- L'annonce du diagnostic à l'enfant est fondée sur le principe d'une information progressive en fonction de l'âge et du contexte individuel.

Le groupe d'experts recommande :

- d'initier le traitement pour un seuil de CD4 de 15 p. 100, même en l'absence de tout symptôme clinique (Alla). Pour certains experts, ce seuil peut être porté à 20 p. 100 pour les enfants de 1 à 3 ans (BIII) ;
- de proposer une trithérapie en traitement initial associant deux INTI (abacavir + lamivudine ou zidovudine + abacavir ou zidovudine + lamivudine) et un IP/r (Alla) ;
- de réaliser un dosage sanguin de certains antiviraux, notamment pour les molécules utilisées hors AMM et pour le nelfinavir (BIIa) et chez les patients dont le virus présente des mutations de résistance aux IP (Alla) ;
- de ne pas interrompre le traitement, sauf en cas d'intolérance, de non-observance manifeste ou de choix du patient, hors protocole spécifique de recherche (BIIa) ;
- de prendre en charge les enfants infectés dans un centre spécialisé (Alli). La notion de « centre de référence accrédité » n'existant pas en France, contrairement à d'autres pays européens, une réflexion à ce sujet devrait être engagée ;
- d'inciter l'industrie pharmaceutique à poursuivre la recherche de formulations galéniques adaptées aux besoins des enfants (Alli) ;
- d'aborder précocement les questions de sexualité chez l'adolescent infecté (Alli) ;
- de renforcer les actions de prévention sur le VIH/Sida auprès des jeunes, notamment dans le cadre scolaire, et de mieux faire connaître l'existence du dispositif de dépistage anonyme et gratuit (Alli).

BIBLIOGRAPHIE

1. MACASSA E, BURGARD M, VEBER F et al. Characteristic of HIV infected children recently diagnosed in Paris, France. *Eur J Ped*, 2006, in press.
2. DE MARTINO M, TOVO PA, BALDUCCI M et al. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. Italian register for HIV infection in children and the Italian national AIDS registry. *JAMA*, 2000, 284 : 190-197.
3. GORTMAKER SL, HUGHES M, CERVIA J et al. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219 Team. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. *N Engl J Med*, 2001, 345 : 1522-1528.
4. VAN ROSSUM AM, FRAAIJ PL, DE GROOT R. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. *Lancet Infect Dis*, 2002, 2 : 93-102.
5. DUNN D, HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy : a meta-analysis. *Lancet*, 2003, 362 : 1605-1611.
6. FAYE A, LE CHENADEC J, DOLLFUS C et al. French Perinatal Study Group. Early versus deferred antiretroviral multidrug therapy in infants infected with HIV type 1. *Clin Infect Dis*, 2004, 39 : 1692-1698.
7. CHIAPPINI E, GALLI L, Tovo PA et al. Italian register for HIV infection in children. Virologic, immunologic, and clinical benefits from early combined antiretroviral therapy in infants with perinatal HIV-1 infection. *AIDS*, 2006, 20 : 207-215.
8. CHADWICK EG, RODMAN JH, BRITTO P et al. PACTG Protocol 345 Team. Ritonavir-based highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected infants younger than 24 months of age. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, 24 : 793-800.
9. LUZURIAGA K, McMANUS M, CATALINA M et al. Early therapy of vertical human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection : control of viral replication and absence of persistent HIV-1-specific immune responses. *J Virol*, 2000, 74 : 6984-6991.
10. CHIRIBOGA CA, FLEISHMAN S, CHAMPION S et al. Incidence and prevalence of HIV encephalopathy in children with HIV infection receiving highly active anti-retroviral therapy (HAART). *J Pediatr*, 2005, 146 : 402-407.
11. RUTSTEIN RM, GEBO KA, FLYNN PM et al. Immunologic function and virologic suppression among children with perinatally acquired HIV Infection on highly active antiretroviral therapy. *Med Care*, 2005, 43 : III15-III22.
12. KOVACS A, MONTEPIEDRA G, CAREY V et al. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 366 Study Team. Immune reconstitution after receipt of highly active antiretroviral therapy in children with advanced or progressive HIV disease and complete or partial viral load response. *J Infect Dis*, 2005, 192 : 296-302.
13. RESINO S, ALVARO-MECA A, DE JOSE MI et al. Low immunologic response to highly active antiretroviral therapy in naïve vertically human immunodeficiency virus type 1-infected children with severe immunodeficiency. *Pediatr Infect Dis J*, 2006, 25 : 365-368.
14. NEWELL ML, PATEL D, GOETGHEBUER T, THORNE C, European Collaborative Study. CD4 cell response to antiretroviral therapy in children with vertically acquired HIV infection : is it associated with age at initiation ? *J Infect Dis*, 2006, 193 : 954-962.
15. FRAAIJ PL, VERWEEL G, VAN ROSSUM AM et al. Sustained viral suppression and immune recovery in HIV type 1-infected children after 4 years of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2005, 40 : 604-608.
16. RESINO S, BELLON JM, MUÑOZ-FERNANDEZ MA, Spanish Group of HIV Infection. Antiretroviral activity and safety of lopinavir/ritonavir in protease inhibitor-experienced HIV-infected children with severe-moderate immunodeficiency. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 57 : 579-582.
17. LUZURIAGA K, McMANUS M, MOFENSON L, BRITTO P et al., PACTG 356 Investigators. A trial of three antiretroviral regimens in HIV-1-infected children. *N Engl J Med*, 2004, 350 : 2471-2480.
18. RAMOS JT, DE JOSE MI, Duenas J et al. on behalf of the Spanish Collaborative Group on HIV Infection in Children. Safety and antiviral response at 12 months of lopinavir/ritonavir therapy in human immunodeficiency virus-1-infected children experienced with three classes of antiretrovirals. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, 24 : 867-873.
19. DELAUGERRE C, TEGLAS JP, TRELUYER JM et al. Predictive factors of virologic success in HIV-1-infected children treated with lopinavir/ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004, 37 : 1269-1275.

20. SCHERPBIER HJ, BEKKER V, VAN LETH F et al. Long-term experience with combination antiretroviral therapy that contains nelfinavir for up to 7 years in a pediatric cohort. *Pediatrics*, 2006, 117: e528-e536.
21. KING JR, NACHMAN S, YOGEV R et al. Efficacy, tolerability and pharmacokinetics of two nelfinavir-based regimens in human immunodeficiency virus-infected children and adolescents : pediatric AIDS clinical trials group protocol 403. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, 24 : 880-885.
22. STORM DS, BOLAND MG, GORTMAKER S et al. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219 Study Team. Protease inhibitor combination therapy, severity of illness, and quality of life among children with perinatally acquired HIV-1 infection. *Pediatrics*, 2005, 115 : e173-e182.
23. SAEZ-LLORENS X, VIOLARI A, DEETZ CO et al. Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, 22 : 216-224.
24. HIRT D, URIEN S, JULLIEN V et al. Age-related effects on nelfinavir and M8 pharmacokinetics : a population study with 182 children. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50 : 910-916.
25. BURGER DM, BERGHOEFF AS, DE GROOT R et al. PENTA 5 study group. Maintaining the nelfinavir trough concentration above 0.8 mg/L improves virologic response in HIV-1-infected children. *J Pediatr*, 2004, 145 : 403-405.
26. PAEDIATRIC EUROPEAN NETWORK FOR TREATMENT OF AIDS (PENTA). Comparison of dual nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitor regimens with and without nelfinavir in children with HIV-1 who have not previously been treated : the PENTA 5 randomised trial. *Lancet*, 2002, 359 : 733-740.
27. STEIN DS, LOU Y, JOHNSON M et al. Prob2004 Study Team. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of amprenavir-containing combination therapy in HIV-1-infected children. *J Clin Pharmacol*, 2004, 44 : 1301-1308.
28. NOGUERA A, FORTUNY C, SANCHEZ E et al. Hyperlactatemia in human immunodeficiency virus-infected children receiving antiretroviral treatment. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, 22 : 778-782.
29. ROSSO R, FERRAZIN A, DI BIAGIO A et al. Consecutive blood lactate assessment in HIV-infected children : correlation with therapy and clinical characteristics. *Int J Infect Dis*, 2005, 9 : 173-175.
30. ROSSO R, DI BIAGIO A, FERRAZIN A et al. Fatal lactic acidosis and mimicking Guillain-Barre syndrome in an adolescent with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, 22 : 668-670.
31. CHURCH JA, MITCHELL WG, GONZALEZ-GOMEZ I et al. Mitochondrial DNA depletion, near-fatal metabolic acidosis, and liver failure in an HIV-infected child treated with combination antiretroviral therapy. *J Pediatr*, 2001, 138 : 748-751.
32. 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 : 161-168.
33. SANCHEZ TORRES AM, MUÑOZ MUNIZ R et al. Prevalence of fat redistribution and metabolic disorders in human immunodeficiency virus-infected children. *Eur J Pediatr*, 2005, 164 : 271-276.
34. CARTER RJ, WIENER J, ABRAMS EJ et al. Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study-HIV Follow-up after Perinatal Exposure (PACTS-HOPE) Group. Dyslipidemia among perinatally HIV-infected children enrolled in the PACTS-HOPE cohort, 1999-2004 : a longitudinal analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006, 41 : 453-460.
35. HARTMAN K, VERWEEL G, DE GROOT R et al. Detection of lipodystrophy in human immunodeficiency virus-1-infected children treated with highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*, 2006, 25 : 427-431.
36. TAYLOR P, WORRELL C, STEINBERG SM et al. Natural history of lipid abnormalities and fat redistribution among human immunodeficiency virus-infected children receiving long-term, protease inhibitor-containing, highly active antiretroviral therapy regimens. *Pediatrics*, 2004, 114 : e235-e242.
37. EUROPEAN PAEDIATRIC LIPODYSTROPHY GROUP. Antiretroviral therapy, fat redistribution and hyperlipidaemia in HIV-infected children in Europe. *AIDS*, 2004, 18 : 1443-1451.
38. BONNET D, AGGOUN Y, SZEZEPANSKI et al. Arterial stiffness and endothelial dysfunction in HIV-infected children. *AIDS*, 2004, 18 : 1037-1041.
39. CHARAKIDA M, DONALD AE, GREEN H et al. Early structural and functional changes of the vasculature in HIV-infected children : impact of disease and antiretroviral therapy. *Circulation*, 2005, 112 : 103-109.
40. PUTHANAKIT T, OBERDORFER P, AKARATHUM N et al. Immune reconstitution syndrome after highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected thai children. *Pediatr Infect Dis J*, 2006, 25 : 53-58.

41. McCOMSEY G, BHUMBRA N, MA JF et al. First Pediatric Switch Study. Impact of protease inhibitor substitution with efavirenz in HIV-infected children : results of the First Pediatric Switch Study. *Pediatrics*, 2003, 111 : e275-e281.
42. VIGANO A, ALDROVANDI GM, GIACOMET V et al. Improvement in dyslipidaemia after switching stavudine to tenofovir and replacing protease inhibitors with efavirenz in HIV-infected children. *Antivir Ther*, 2005, 10 : 917-924.
43. MONPOUX F, TRICOIRE J, LALANDE M et al. Treatment interruption for virological failure or as sparing regimen in children with chronic HIV-1 infection. *AIDS*, 2004, 18 : 2401-2409.
44. GIBB DM, DUONG T, LECLEZIO VA et al. Collaborative HIV Paediatric Study Steering Committee. Immunologic changes during unplanned treatment interruptions of highly active antiretroviral therapy in children with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23 : 446-450.
45. LAMBERT JS. HIV vaccines in infants and children. *Paediatr Drugs*, 2005, 7 : 267-276.
46. KLUGMAN KP, MADHI SA, HUEBNER RE et al. Vaccine Trialists Group. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med*, 2003, 349 : 1341-1348.
47. ESPOSITO S, BOJANIN J, PORTA A et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* in human immunodeficiency virus-infected children treated with highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, 24 : 1117-1120.
48. CHINTU C, BHAT GJ, WALKER AS et al. CHAP trial team. Co-trimoxazole as prophylaxis against opportunistic infections in HIV-infected Zambian children (CHAP) : a double-blind randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, 364 : 1865-1871.
49. THURET I, LACAILLE F, CANONI D et al. Histopathology of the liver in adolescents co-infected with HIV and hepatitis C virus. *AIDS*, 2003, 17 : 2265-2267.
50. ENGLAND K, THORNE C, NEWELL ML. Vertically acquired paediatric coinfection with HIV and hepatitis C virus. *Lancet Infect Dis*, 2006, 6 : 83-90.
51. KEST H, BROGLY S, MCSHERRY G et al. Malignancy in perinatally human immunodeficiency virus-infected children in the United States. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, 24 : 237-242.
52. THÔNI GJ, LALANDE M, BACHLARD G et al. Evolution de la qualité de vie des enfants et adolescents infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sous multithérapie antirétrovirale : effet de l'âge et du contexte familial. *Arch Pédiatr*, 2006, 13 : 130-139.
53. LEE GM, GORTMAKER SL, MCINTOSH K et al. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219C Team. Quality of life for children and adolescents : impact of HIV infection and antiretroviral treatment. *Pediatrics*, 2006, 117 : 273-283.
54. GAUGHAN DM, HUGHES MD, OLESKE JM et al. for the Pediatric AIDS Clinical Trials Group 219C Team. Psychiatric hospitalizations among children and youths with human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics*, 2004, 113 : 544-551.
55. MURPHY DA, MOSICKI AB, VERMUND SH et al. Psychological distress among HIV(+) adolescents in the REACH study : effects of life stress, social support, and coping. The Adolescent Medicine HIV/AIDS Research Network. *J Adolesc Health*, 2000, 26 : 391-398.
56. FUNCK-BRENTANO I. Troubles psychiatriques des enfants infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). *Encycl Méd Chir (Paris)*, Pédiatrie, 1998, 4-102-C-20, pages.
57. MISDRAHI D, VILA G, FUNCK-BRENTANO I et al. DSM-IV mental disorders and neurological complications in children and adolescents with human immunodeficiency virus type 1 infection (HIV-1). *Eur Psychiatry*, 2004, 19 : 182-184.
58. Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. J.O. n° 54 du 5 mars 2002.
59. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, COMMITTEE ON PEDIATRIC AIDS. Disclosure of illness status to children and adolescents with HIV infection. *Pediatrics*, 1999, 103 : 164-166.
60. GERSON AC, JOYNER M, FOSARELLI P et al. Disclosure of HIV diagnosis to children : when, where, why, and how. *J Pediatr Health Care*, 2001, 15 : 161-167.
61. FUNCK-BRENTANO I, COSTAGLIOLA D, SEIBEL N et al. Patterns of disclosure and perceptions of the human immunodeficiency virus in infected elementary school-age children. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1997, 151 : 978-985.
62. TROCMÉ N. Formations de l'inconscient et imaginaire chez l'enfant séropositif au VIH. *Le Journal des psychologues*, 2003, 212 : 63-66.
63. Circulaire ministérielle n° 92-194 du 29 juin 1992. Accueil des enfants porteurs du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dans les établissements d'enseignement publics et privés sous contrat des premiers et second degrés. *J. Lang*.
64. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, COMMITTEE ON PEDIATRIC AIDS. Education of children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics*, 2000, 105 : 1358-1360.

65. TROCMÉ N. Quand adolescence rime avec séropositivité. Santé mentale, 2003, 75 : 12-16.
66. TROCMÉ N. Deux années de rencontres au sein d'un groupe d'adolescents séropositifs. Le Journal de la Démocratie sanitaire, 2002, 142.
67. FUNCK-BRENTANO I, HEFEZ S, VEBER F et al. Intérêts et limites d'un groupe de parole pour adolescents infectés par le VIH. Psychiatrie de l'enfant, 2004, XLVII (2) : 341-391.
68. VAUDRE G, MARTELET S, COURPOTIN C et al. Adhésion au traitement antirétroviral chez l'enfant atteint d'une infection à VIH. La lettre de l'infectiologue, 2001, XVI (3) : 73-78.
69. MELLINS CA, BRACKIS-COTT E, DOLEZAL C et al. The role of psychosocial and family factors in adherence to antiretroviral treatment in human immunodeficiency virus-infected children. Pediatr Infect Dis J, 2004, 23 : 1035-1041.
70. TROCMÉ N, VAUDRE G, DOLLFUS C et al. Observance du traitement antirétroviral de l'adolescent séropositif pour le VIH. Arch Pédiatr, 2002, 9 : 1241-1247.
71. NAAR-KING S, TEMPLIN T, WRIGHT K et al. Psychosocial factors and medication adherence in HIV-positive youth. AIDS Patient Care STDS, 2006, 20 : 44-47.
72. LYON ME, TREXLER C, TOWNSEND CA et al. A family group approach to increasing adherence in HIV-infected youths : results of a pilot project. AIDS Patient Care STDS, 2003, 17 : 299-308.
73. 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.
74. NAAR KING S, WRIGHT K, PARSONS JT et al. Healthy choices : motivational enhancement therapy for health risk behaviors in HIV-positive youth. AIDS Educ Prev, 2006, 18 : 1-11.
75. DECKER MR, SILVERMAN JG, RAJ A. Dating violence and sexually transmitted disease/HIV testing and diagnosis among adolescent females. Pediatrics, 2005, 116 : e 272-e276.
76. CHOI KH, OPERARIO D et al. Substance use, substance choice, and unprotected anal intercourse among young Asian American and Pacific Islander men who have sex with men. AIDS Educ Prev, 2005, 17 : 418-429.
77. GAROFALO R, DELEON J, OSMER E et al. Overlooked, misunderstood and at-risk : exploring the lives and HIV risk of ethnic minority male- to-female transgender youth. J Adoles Health, 2006, 38 : 230-236.

ANNEXE 1. LES DIFFÉRENTES MOLÉCULES UTILISABLES CHEZ L'ENFANT, FORMES GALÉNIQUES, STATUT AMM ET DOSES (*voir tableau pages 144 à 147*)

Molécules	Suspension buvable	Gélules ou comprimés disponibles	Âge minimal AMM	Libellé de l'AMM selon l'âge et/ou le poids	Suggestions de simplification, ou utilisation hors AMM ; remarques diverses
Zidovudine Retrovir®	Sirop 10 mg/ml	gél 100 mg, 250 mg cp 300 mg	3 mois	3 mois-12 ans : 90 à 160 mg/m ² × 3 ou 4/j Maxi : 200 mg × 4/j (> 12 ans : idem adulte)	< 6 semaines : 4 mg/kg × 2/j > 6 semaines : 8 mg/kg × 2/j
Lamivudine Epivir®	Sirop 10 mg/ml	cp 150, 300 mg	3 mois	3 mois-12 ans : 4 mg/kg × 2/j Maxi : 150 mg × 2/j (> 12 ans : idem adulte)	< 4 semaines : 2 mg/kg × 2/j > 4 semaines : 4 mg/kg × 2/j ou 8 mg/kg × 1/j
Zidovudine + lamivudine Combivir®	Non	cp 300/150 mg	12 ans	Idem adulte	1,5 cp possible dès 20 kg si capable de les avaler
Stavudine Zefit®	Sirop à reconstituer 1 mg/ml	gél 15, 20, 30, 40 mg	Nouveau-né	J0 à J13 : 0,5 mg/kg × 2/j > J14 et < 30 kg : 1 mg/kg × 2/j > 30 kg et < 60 kg : 30 mg × 2/j (> 60 kg : idem adulte)	< 2 semaines : 0,5 mg/kg × 2/j > 2 semaines : 1 mg/kg × 2/j
Didanosine Videx®	Sirop à reconstituer 10 mg/ml incluant anti-acide	cp 50, 100, 150 mg gél 125, 200, 250, 400 mg	3 mois	120 mg/m ² × 2/j ou 240 mg/m ² × 1/j 90 mg/m ² × 2/j ou 180 mg/m ² × 1/j si administré avec la zidovudine	< 4 mois : 2 mg/kg × 2/j > 4 mois : 4 mg/kg × 2/j ou 8 mg/kg × 1/j
Abacavir Zegen®	Sirop 20 mg/ml	cp 300 mg	3 mois	3 mois-12 ans : 8 mg/kg × 2/j Maxi : 300 mg × 2/j (> 12 ans : idem adulte)	8 mg/kg × 2/j ou 16 mg/kg × 1/j Dose unique/jour validée > 2 ans
Abacavir + lamivudine Kivexa®	Non	cp 600/300 mg	12 ans	Idem adulte	1,5 cp possible dès 20 kg si capable de les avaler
Emtricitabine Entriva®	Sirop 10 mg/ml	cp 200 mg	4 mois	6 mg/kg × 1/j Maxi : 240 mg/j Gélule uniquement si > 33 kg Bioéquivalence cp/sirop : 200/240	

Molécules	Suspension buvable	Gélules ou comprimés disponibles	Âge minimal AMM	Libellé de l'AMM selon l'âge et/ou le poids	Suggestions de simplification, ou utilisation hors AMM ; remarques diverses
Ténofovir Viread®	Non	cp 300 mg	18 ans	–	Expérience pédiatrique limitée 200 mg/m ² × 1/j ou 8 mg/kg × 1/j
Ténofovir + emtricitabine Truvada®	Non	cp 300/200 mg	18 ans	–	Même remarque que pour Viread®
Névirapine Viramune®	Sirop 10 mg/ml	cp 200 mg	2 mois	2 mois-8 ans : 4 mg/kg × 1/j pendant 2 semaines, puis 7 mg/kg × 2/j 8 ans-16 ans : 4 mg/kg × 1/j pendant 2 semaines, puis 4 mg/kg × 2/j Maxi : 400 mg/j quel que soit l'âge > 50 kg : idem adulte	0 à 2 mois : idem 2 mois-8 ans
Efavirenz Sustiva®	Sirop 30 mg/ml	gél 50, 100, 200 mg	3 ans et > 13 kg	En gélule 13 à 15 kg : 200 mg × 1/j 15 à 20 kg : 250 mg × 1/j 20 à 25 kg : 300 mg × 1/j 25 à 32,5 kg : 400 mg × 1/j > 40 kg : idem adulte	13 mg/kg × 1/j Pas de données au-dessous de 3 ans En sirop 13 à 15 kg : 3 à 5 ans : 360 mg = 12 ml × 1/j > 5 ans : 270 mg = 9 ml × 1/j 15 à 20 kg : 3 à 5 ans : 390 mg = 13 ml × 1/j > 5 ans : 300 mg = 10 ml × 1/j 20 à 25 kg : 3 à 5 ans : 450 mg = 15 ml × 1/j > 5 ans : 360 mg = 12 ml × 1/j 25 à 32,5 kg : 3 à 5 ans : 510 mg = 17 ml × 1/j > 5 ans : 450 mg = 15 ml × 1/j 32,5 à 40 kg : 510 mg = 17 ml × 1/j > 40 kg : 720 mg = 24 ml × 1/j

suite du tableau page suivante ▶

Molécules	Suspension buvable	Gélules ou comprimés disponibles	Âge minimal AMM	Libellé de l'AMM selon l'âge et/ou le poids	Suggestions de simplification, ou utilisation hors AMM ; remarques diverses
Nelfinavir Viracept®	Poudre 50 mg/mesure cp à 250 mg écrasés	cp 250 mg	3 ans	25 à 30 mg/kg × 3/j 50 à 55 mg/kg × 2/j	< 3 mois : 50 mg/kg × 3/j ou 75 mg/kg × 2/j Préférer cp écrasés plutôt que poudre Plus de 3 mois : 55 mg/kg × 2/j sous réserve taux sériques résiduels
Lopinavir/ritonavir Kaletra®	Sirup 80 mg/20 mg/ml	gél 133,3/ 33,3 mg	2 ans	230 mg/m ² × 2/j Maxi : 400 mg × 2/j	< 15 kg : 12 mg/kg × 2/j > 15 kg : 10 mg/kg × 2/j Augmenter la posologie à 10 mg/kg × 2/j si association avec éfavirenz, névirapine ou ampénavir Éthanol 42 p. 100 v/v a priori sans conséquence Tolérance du propyléneglycol à évauler chez le nouveau-né et le prématuré
Amprénavir Agenerase®			4 ans	17 mg/kg × 3/j si suspension buvable 20 mg/kg × 2/j si capsule sans adjonction de ritonavir > 12 ans : idem adulte	Utilisation toujours en association avec ritonavir Remplacé par fosamprénavir Propyléneglycol à forte concentration : contre-indication chez le nouveau-né

suite du tableau page suivante ▶

Molécules	Suspension buvable	Gélules ou comprimés disponibles	Âge minimal AMM	Libellé de l'AMM selon l'âge et/ou le poids	Suggestions de simplification, ou utilisation hors AMM ; remarques diverses
Fosamprenavir Tezli®	Sirop 50 mg/ml	cp 700 mg	18 ans	—	Utilisation toujours en association avec ritonavir 10 mg/kg × 2/j + 100 mg × 2/j de ritonavir Propyléneglycol à forte concentration : contre-indication chez le nouveau-né
Tipranavir Aptivus®	Non	cp 600 mg	18 ans	—	Aucune donnée chez l'enfant
Atazanavir Reyataz®	Poudre 50 mg/mesure	gél 150, 200 mg	18 ans	—	> 50 kg : 300 mg × 1/j + 100 mg de ritonavir < 50 kg : 200 mg × 1/j + 100 mg de ritonavir
Indinavir Crixivan®	Non	gél 100, 200 mg	4 ans	500 mg/m² × 3/j sans ritonavir	*15 mg/kg × 2/j + 100 mg × 2/j de ritonavir
Saquinavir Fortovase®	Non	gél 200 mg	16 ans	Idem adulte	Pas de donnée disponible
Emtricitabine Fuzeon®	Injection sous-cutanée	Non	> 6 ans	2 mg/kg × 2/j	

ANNEXE 2. CLASSIFICATION 1994 DE SÉVÉRITÉ CLINIQUE ET IMMUNOLOGIQUE DE L'INFECTION PAR LE VIH DE L'ENFANT (CDC, CENTERS FOR DISEASE CONTROL)

A. Classification clinique (résumée)	
Catégorie N	<i>Asymptomatique</i>
Catégorie A	<i>Symptômes mineurs</i> : lymphadénopathie, hépato-splénomégalie, dermatose, parotidite, infections ORL ou bronchiques récidivantes
Catégorie B	<i>Symptômes modérés</i> (liste non limitative) : infection bactérienne, pneumopathie lymphoïde, thrombopénie, anémie, neutropénie, zona, candidose ou herpès buccal récidivant, néphropathie, cardiopathie, léiomiosarcome
Catégorie C	<i>Symptômes sévères</i> : infection opportuniste, infections bactériennes sévères répétées, encéphalopathie, lymphome ou cancer, cachexie
<i>La classification clinique (N, A, B, C) est croisée avec une classification biologique (I, II, III) (voir B)</i>	

B. Évaluation du degré de déficit immunitaire, fondé sur le taux de lymphocytes CD4 en fonction de l'âge (exprimé en nombre absolu et en pourcentage)					
		< 12 mois	1-5 ans	6-12 ans	
I	Pas de déficit immunitaire	p. 100	≥ 25 p. 100	≥ 25 p. 100	≥ 25 p. 100
		NA	≥ 1 500	≥ 1 000	≥ 500
II	Déficit modéré	p. 100	15-24 p. 100	15-24 p. 100	15-24 p. 100
		NA	750-1 499	500-999	200-499
III	Déficit sévère	p. 100	< 15 p. 100	< 15 p. 100	< 15 p. 100
		NA	< 750	< 500	< 200

Source : Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. MMWR, 1998, 47 (RR-4) : 1-38.

NA : nombre absolu

8

Primo-infection par le VIH

On estime à 5 200 le nombre de nouveaux patients infectés par le VIH par an en France, mais seulement une minorité d'entre eux sont dépistés dès la primo-infection [1]. L'analyse des notifications obligatoires de l'infection par le VIH permet maintenant de mieux préciser le nombre d'infections récentes dépistées et leurs caractéristiques épidémiologiques : en 2004, 23 p. 100 des personnes dépistées étaient infectées depuis moins de 6 mois, dont la moitié contaminée par des rapports homosexuels (données InVS 2005).

DIAGNOSTIC DE PRIMO-INFECTIO

Le diagnostic doit être évoqué devant des signes cliniques compatibles avec un syndrome viral aigu et/ou en l'absence de symptômes, après toute situation à risque de transmission rétrovirale, en particulier en cas d'infection sexuellement transmissible (IST) récente.

Le diagnostic, à ce stade précoce d'infection, repose sur les tests ELISA « duo » dépitant dans le même temps les anticorps anti-VIH et l'antigène p24. En l'absence de test duo, si la sérologie est négative, la recherche d'une antigénémie p24 reste d'actualité, si la mesure de l'ARN VIH n'est pas rapidement réalisable.

Définition des primo-infections à VIH

- *Infection « aiguë »* : ELISA négatif ou faiblement positif, avec Western-blot négatif ou incomplet (≤ 1 bande) et Ag p24 et/ou ARN VIH positif.
- *Infection « récente »* : ELISA positif avec Western-blot incomplet (≥ 2 bandes, avec présence de l'anticorps anti-p24 associé à un anticorps anti-gp160 ou anti-gp120 ou anti-gp41) et ARN VIH positif.

FACTEURS PRÉDICTIFS DE PROGRESSION DES PATIENTS NON TRAITÉS AU STADE DE LA PRIMO-INFECTIO

En France, la majorité des patients ne sont pas traités au moment du diagnostic de primo-infection par le VIH : ainsi, dans la cohorte ANRS PRIMO, seulement 22 p. 100 des

patients recevaient un traitement antirétroviral précoce en 2005. Dans une étude récente des patients non traités de cette cohorte, le risque estimé de progression immunologique (lymphocytes CD4 < 350/mm³) est élevé, puisqu'il atteint 25 p. 100 (IC 95 p. 100 : 18-32 p. 100) à un an et 34 p. 100 (IC 95 p. 100 : 25-42 p. 100) à 2 ans [2]. Les facteurs prédictifs de progression sont liés au statut immunovirologique au moment de la primo-infection : ainsi un niveau bas de CD4 et un niveau élevé d'ADN VIH sont-ils associés de façon indépendante à un risque élevé de progression. En effet, un taux de CD4 inférieur à 500/mm³ est associé à un risque de progression de 77 p. 100 (IC 95 p. 100 : 62-93 p. 100) à 2 ans, comparé à seulement 5 p. 100 (IC 95 p. 100 : 0,0-12 p. 100) pour des CD4 supérieurs à 750/mm³. La valeur pronostique de l'ADN VIH sur la progression immunologique est également importante à considérer, d'autant que les CD4 sont bas [2, 3]. La mesure de ce paramètre devrait être prise en compte dans la décision thérapeutique ; elle est systématique dans la cohorte ANRS PRIMO.

INTÉRÊT D'UN TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL PRÉCOCE

Les arguments en faveur d'un traitement précoce sont d'ordre clinique, virologique et de santé publique [4-6]. La primo-infection se caractérise par une phase de réPLICATION virale intense, associée à une dissémination virale rapide et à des altérations précoces du système immunitaire [7]. L'objectif d'un traitement précoce est de limiter la dissémination virale, de traiter les symptômes de primo-infection et de prévenir la constitution rapide d'un déficit immunitaire sévère. Les essais thérapeutiques comportant une multithérapie antirétrovirale, bien que non comparatifs, montrent qu'une réponse virologique optimale peut effectivement être obtenue chez plus de 90 p. 100 des patients observants au traitement, parallèlement à la remontée des CD4 au-dessus de 500/mm³ [8, 9]. L'efficacité du traitement sur la charge virale intracellulaire est, à ce stade, plus importante qu'au stade chronique [10].

D'autres arguments de santé publique plaident également en faveur d'une intervention thérapeutique précoce, en raison du risque très élevé de transmission sexuelle du VIH à cette phase [11].

RISQUES ET LIMITES D'UN TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL PRÉCOCE

La toxicité possible du traitement reste un facteur limitant important de sa prescription, bien que les molécules récentes aient des profils de toxicité immédiate et à moyen/long termes plus favorables [12].

La prescription d'un traitement au moment de la découverte de l'infection, où l'individu est psychologiquement fragile, peut entraîner des difficultés d'adhésion, aggravées par les effets indésirables, avec le risque d'apparition de mutations de résistance aux antirétroviraux, limitant les options thérapeutiques ultérieures [6, 13].

Le bénéfice immunologique d'un traitement précoce, en termes de préservation des réponses immunes spécifiques anti-VIH, est controversé, en l'absence de données comparatives dans des études contrôlées [14-16].

Les tentatives de stimulation et/ou d'amplification des réponses CD4 et CD8 anti-VIH par différentes interventions immunologiques (vaccination, interruptions séquentielles, interféron) ne se traduisent pas par un meilleur contrôle de la charge virale après arrêt du traitement [17-21].

Le délai optimal pour initier un traitement reste discuté : une étude ouverte récente montrait un bénéfice persistant à plus long terme chez les patients ayant reçu un traitement transitoire, débuté au cours d'une primo-infection aiguë, comparé à ceux ayant débuté plus tardivement le traitement [22]. D'autres données ne montraient pas de différence sur le niveau de rebond viral après un arrêt de la thérapeutique en fonction du moment d'initiation de celle-ci [23].

DURÉE DE TRAITEMENT ET MODALITÉS D'ARRÊT

La prescription d'un traitement prolongé dès la primo-infection apparaît incertaine : dans la cohorte PRIMO, 48 p. 100 des patients avaient interrompu leur traitement au moins un mois, 2 ans après l'initiation de celui-ci et 64 p. 100, 3 ans après [24]. De plus, la description de patients capables d'un contrôle viral prolongé après l'interruption thérapeutique avait suscité en 2000 des interrogations sur le bénéfice d'un traitement transitoire [25].

Des études récentes ont évalué l'évolution immunologique et virologique après l'arrêt d'un traitement précoce durant au moins 12 mois, précédé par différentes modalités d'arrêt [17-21, 26-27]. Il apparaît que peu de patients présentent un contrôle viral spontané et prolongé après l'arrêt, quelles qu'en soient ses modalités. Dans l'essai ANRS PRIMSTOP, le niveau de rebond viral était proche au cours des interruptions successives et n'était pas influencé par la réponse immune spécifique ; 23 p. 100 des patients présentaient, 6 mois après l'arrêt, une charge virale inférieure à 1 000/ml [19]. Dans l'essai contrôlé QUEST évaluant une vaccination par ALVAC ± Remune, le pourcentage de patients ayant une charge virale inférieure à 1 000 copies/ml 6 mois après l'arrêt ne différait pas entre les patients du groupe contrôle (22 p. 100) et les patients vaccinés (17 p. 100) [18]. Dans l'essai contrôlé ANRS PRIMOVAC évaluant une immunothérapie par l'interleukine 2 associée ou non à deux vaccins VIH (ALVAC et lipopeptides), l'évolution après l'arrêt thérapeutique ne différait pas significativement entre les patients, mais il existait une tendance en faveur d'un rôle bénéfique des réponses immunes dans le contrôle virologique [20].

Pour conclure, en dehors de rares cas rapportés de patients n'ayant pas de rebond viral à court terme après l'arrêt d'un traitement débuté pendant la primo-infection, les études récentes ne montrent pas de différence importante du niveau de charge virale entre des patients traités ayant interrompu leur traitement et des patients non traités issus de cohortes historiques, avec les limites de la comparabilité des patients traités ou non [23].

Il n'existe par ailleurs aucune étude permettant de proposer une durée fixe de traitement. Dans la cohorte PRIMO et dans l'essai PRIMOVAC, la durée de traitement n'influait pas l'évolution virologique après l'arrêt.

L'essai randomisé international SPARTAC, qui a débuté en 2005, a pour objectif de comparer l'évolution immunologique à moyen terme entre des patients traités transitoirement 3 mois ou 12 mois, et celle de patients non traités, après un diagnostic d'infection aiguë ou récente. Il devrait permettre de répondre à la question du bénéfice d'un traitement, en termes d'évolution du taux de CD4 et de durée d'épargne thérapeutique, chez les patients traités ou non au cours d'une infection aiguë ou récente.

PRISE EN CHARGE RECOMMANDÉE

Nécessité d'une prise en charge rapide des primo-infections

La restriction récente des indications thérapeutiques au cours de la primo-infection aux patients les plus sévèrement atteints ne doit pas retarder le dépistage et la prise en charge de l'ensemble des personnes nouvellement contaminées par le VIH. Le dépistage du VIH

associé à celui des autres IST et des hépatites virales, et la réalisation d'un bilan VIH initial rapide demeurent une priorité à titre individuel et collectif afin de limiter le risque majoré de transmission du VIH au cours de cette phase où la virémie est élevée.

Un effort important doit être réalisé pour dépister le ou les partenaires récents, compte tenu du délai court de contamination. Le médecin doit insister sur les méthodes de prévention de la transmission du virus par voie sexuelle, du fait du risque élevé de transmission virale qui peut, en soi, faire discuter un traitement immédiat chez certains patients (IIC).

Indications du traitement antirétroviral

Au cours de la primo-infection, le traitement est recommandé dans les deux situations suivantes :

– chez les patients présentant des symptômes sévères, en particulier neurologiques, et/ou durables et/ou en cas d'infection opportuniste (AII) ;

– chez les patients ayant un déficit immunitaire modéré à sévère au moment du diagnostic comme au cours de l'infection chronique. Les données incitent à traiter tous les patients ayant un taux de CD4 inférieur à $350/\text{mm}^3$ dès le diagnostic (AII) – dont l'évolution spontanée est rarement favorable – et à proposer une surveillance rapprochée des patients non traités lorsque le niveau de CD4 est inférieur à $500/\text{mm}^3$ (BII).

Si un traitement est envisagé, l'information donnée aux patients doit être claire, complète et bien comprise, en particulier sur les bénéfices attendus du traitement, mais aussi sur les effets indésirables. Un effort particulier doit être porté sur l'éducation thérapeutique, comme pour un premier traitement en phase chronique, pour optimiser l'adhésion.

Dans les autres cas de primo-infection paucisymptomatique et en cas de primo-infection asymptomatique ou de découverte d'infection récente (remontant à moins de 6 mois), un traitement précoce n'est pas recommandé (BII).

Il est recommandé aux cliniciens de privilégier l'inclusion des patients dans les essais thérapeutiques s'ils existent et dans la cohorte ANRS PRIMO (Inserm U569, Le Kremlin-Bicêtre, tél. : 01 49 59 19 75).

Test génotypique de résistance aux antirétroviraux

En France, la fréquence des virus résistants chez les sujets en primo-infection reste stable à 12,3 p. 100, avec une fréquence de virus résistants aux INTI de 6 p. 100, aux INNTI de 5,9 p. 100 et aux IP de 3,4 p. 100 [27]. La réalisation d'un test génotypique à la recherche de virus portant des mutations de résistance est recommandée dans le bilan initial, d'une part, dans le but d'adapter rapidement le traitement initial en cas de multirésistance et/ou d'échec virologique précoce, ou de prescrire un traitement différé adapté d'emblée (BII) et, d'autre part, dans un but épidémiologique (surveillance de la fréquence de transmission des souches résistantes et identification du sous-type). La réponse virologique est en effet retardée et moins fréquente lorsque les patients sont traités avec une multithérapie qui ne prend pas en compte les mutations de résistance existantes.

Suivi clinique et biologique

En l'absence de décision de traitement, un suivi régulier des paramètres cliniques, immunitaires et virologiques doit être assuré tous les mois pendant les trois premiers mois chez les patients ayant un déficit immunitaire avec des CD4 inférieurs à $500/\text{mm}^3$, ou trois mois après le diagnostic chez les autres patients, puis tous les trois mois la première année, afin d'évaluer le risque de progression et d'estimer le niveau d'équilibre immunovirologique atteint entre 6 mois et un an après la contamination. Ensuite, le suivi et les indications de traitement seront identiques à ceux des patients en phase d'infection chronique.

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 doit privilégier une trithérapie comportant un IP potentialisé par le ritonavir, pour des raisons de puissance, de rapidité d'effet dans une situation de réPLICATION virale très active et d'épidémiologie virologique (BII). De plus, le risque d'acquisition de résistances aux antirétroviraux est plus faible avec les IP qu'avec un INN, si l'adhésion est imparfaite dans ce contexte de début rapide de traitement. Ultérieurement, une simplification thérapeutique avec un INN pourra être proposée si elle semble justifiée, pour améliorer l'adhésion et la tolérance. En 2006, une immunothérapie par l'IFN- α ou par l'IL-2 n'est pas recommandée.

Durée du traitement antirétroviral et modalités d'arrêt

L'objectif est d'obtenir une charge virale plasmatique indéetectable entre 3 et 6 mois après le début du traitement, associée à une stabilité du taux de CD4 au-dessus de 500/mm³ (CIII). Le traitement sera poursuivi ultérieurement pendant une période de 12 mois, suivie d'un arrêt de l'ensemble des antirétroviraux si les CD4 sont supérieurs à 500/mm³, soit une durée totale de traitement de 18 à 24 mois (en arrêtant l'INN 14 jours avant les IN, s'il est inclus dans le schéma thérapeutique) (CIII). La diminution des CD4 est importante après l'interruption thérapeutique. Le suivi ultérieur du patient sera adapté au nadir des CD4 au moment de la primo-infection, avec une indication de reprise du traitement selon les mêmes critères que dans l'infection chronique. Les interruptions thérapeutiques séquentielles, la vaccination thérapeutique et l'IL-2 n'ont pas fait la preuve de leur efficacité et ne sont pas recommandées avant l'arrêt thérapeutique (AI).

Points forts

- En 2004 en France, 23 p. 100 des personnes nouvellement dépistées étaient en phase de primo-infection récente, dont la moitié était contaminée par des rapports homosexuels.
- Le risque de progression des patients non traités est important lorsque le taux de CD4 est inférieur à 500/mm³ au moment de la primo-infection et nécessite une surveillance rapprochée dès les premiers mois.

Le groupe d'experts recommande :

- de dépister le VIH devant toute infection sexuellement transmissible et devant toute prise de risque, et de porter un effort particulier au dépistage des partenaires (CII) ;
- de réaliser un test génotypique de résistance pour tout diagnostic de primo-infection (BII) ;
- de prescrire rapidement un traitement antirétroviral comportant un IP/r aux patients ayant des symptômes sévères et durables et/ou en cas de déficit immunitaire avec des CD4 inférieurs à 350/mm³ (AI). Il est proposé de traiter les patients pendant une durée de 18 à 24 mois, jusqu'à l'obtention d'une réponse immunologique stable avec des CD4 supérieurs à 500/mm³ (BII). Le traitement sera repris ultérieurement en fonction du niveau de CD4 au cours du suivi comme dans l'infection chronique (AI) ;
- d'insister sur le risque élevé de transmission du VIH au moment de la primo-infection et sur les modalités de prévention (AIII) ;
- de continuer d'inclure les patients en primo-infection dans les essais et cohortes pour améliorer les connaissances thérapeutiques et épidémiologiques (AIII).

BIBLIOGRAPHIE

1. Lièvre L, Deveau C, Gerbe J et al. Estimating the number of patients diagnosed at the time of primary infection in France using a capture-recapture approach. Third IAS conference on HIV pathogenesis and treatment, Rio de Janeiro, 2005, abstract WePe4, 1C08.
2. Goujard 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.
3. Rouzioux C, Hubert JB, Burgard M et al. Early levels of HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells are predictive of disease progression independently of HIV-1 RNA levels and CD4+ T cell counts. J Infect Dis, 2005, 192 : 46-55.
4. Phillips AN, Cozzi Lepri A, Lampe F et al. When should antiretroviral therapy be started for HIV infection ? Interpreting the evidence from observational studies. AIDS, 2003, 17 : 1863-1869.
5. Smith DE, Walker BD, Cooper DA et al. Is antiretroviral treatment of primary HIV infection clinically justified on the basis of current evidence ? AIDS, 2004, 18 : 709-718.
6. Blankson JN. Primary HIV-1 infection : to treat or not to treat ? AIDS Read, 2005, 15 : 245-251.
7. Shacker T, Little S, Connick E et al. Rapid accumulation of human immunodeficiency virus (HIV) in lymphatic tissue reservoir during acute and early HIV infection : implications for timing of antiretroviral therapy. J Infect Dis, 2000, 181 : 354-357.
8. Hoen B, Dumon B, Harzic M et al. Highly active antiretroviral therapy initiated early in the course of symptomatic primary HIV-1 infection : results of the ANRS 053 trial. J Infect Dis, 1999, 180 : 1342-1346.
9. Berrey MM, Schaker T, Collier AC et al. Treatment of primary human immunodeficiency virus type 1 infection with potent antiretroviral therapy reduces frequency to rapid progression to AIDS. J Infect Dis, 2001, 183 : 1466-1575.
10. Ngo Giang Huang 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 : 665-673.
11. Pao D, Fisher M, Hue G et al. Transmission of HIV-1 during primary infection : relationship to sexual risk and sexually transmitted infections. AIDS, 2005, 19 : 85-90.
12. Goujard C, Boufassa F, Deveau C et al. Incidence of clinical lipodystrophy in HIV-1 infected patients treated during primary infection. AIDS, 2001, 15 : 282-284.
13. Kassuto S, Rosenberg ES. Treatment of acute HIV infection. Uncertainties about best practices. AIDS Read, 2005, 15 : 249-251.
14. Oxenius A, Price DA, Easterbrook PJ et al. Early highly active antiretroviral therapy for acute HIV-1 infection preserves immune function of CD8+ and CD4+ T lymphocytes. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97 : 3382-3387.
15. 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.
16. Pantaleo G, Koup RA. Correlates of immune protection in HIV-1 infection : what we know, what we don't know and what we should know ? Nat Med, 2004, 10 : 806-810.
17. Kaufmann D, Lichterfeld M, Altfeld M et al. Limited durability of viral control following treated acute HIV infection. PLoS Med, 2004, 1 (e36) : 137-148.
18. Kinloch-De-Loes S, Hoen B, Smith DE et al. Impact of therapeutic immunization on HIV-1 viremia after discontinuation of antiretroviral therapy initiated during acute infection. J Infect Dis, 2005, 192 : 607-617.
19. Hoen B, Fournier I, Lacabaratz C et al. Structured treatment interruptions in primary HIV infection : the ANRS 100 PRIMSTOP trial. J Acquir Immune Defic Syndr, 2005, 40 : 307-316.
20. Goujard C, Marcellin F, Chavez H et al. HIV immune and virological responses following the administration of IL-2 either alone or combined to ALVAC-HIV 1433 and HIV lipopeptides (LIPO-6T) in patients treated early with HAART during primary infection : the ANRS 095 randomized study. 11th CROI, San Francisco, 2004, abstract 295.
21. Cooper D, Workman C, Puls R et al. Randomized, placebo-controlled, phase 1/2a evaluation of the safety, biological activity and antiretroviral properties of an avipox virus vaccine expressing HIV gag-pol and interferon- in HIV-1 infected subjects. 11th CROI, San Francisco, 2004, abstract LB169.
22. Streeck H, Jessen H, Alter G et al. Clinical and immunological effect of HAART during acute HIV infection. 13th CROI, Denver, 2006, abstract 398.

23. DESQUILBET L, GOUJARD C, Rouzioux C et al. Does transient HAART during primary HIV-1 infection lower the virological set-point ? AIDS, 2004, 18 : 2361-2369.
24. SCHIFFER V, DEVEAU C, MEYER L et al. Recent changes in the management of primary HIV-1 infection : results from the French PRIMO cohort. HIV Med, 2004, 5 : 326-333.
25. ROSENBERG E, ATFIELD M, POON SH et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. Nature, 2000, 407 : 523-526.
26. LAFEUILLADE A, POGGI C, HITTINGER G et al. Predictors of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA control after discontinuation of highly active antiretroviral therapy initiated at acute infection combined with structured treatment interruptions and immune-based therapies. J Infect Dis, 2003, 188 : 1426-1432.
27. CHAIX ML, DESCAMPS D, HARZIC M et al. Stable prevalence of genotypic drug resistance mutations but increase in non-B virus among patients with primary HIV-1 infection in France. AIDS, 2003, 17 : 2635-2643.
28. CHAIX ML, DESQUILBET L, COTTALORDA J et al. Sub-optimal response to HAART in patients treated at time of primary HIV-1 infection and infected with HIV resistant strains. Antiviral Therapy, 2005, 10 : S1-S127.

Résistance du VIH-1 aux antirétroviraux

La résistance aux antirétroviraux est liée à la sélection de quasi-espèces virales comportant des mutations dans les gènes de la transcriptase inverse, de la protéase, de la gp41 ou de l'intégrase lorsque la réplication virale persiste en présence de l'antirétroviral. La sélection de mutations de résistance dépend de facteurs pharmacologiques (taux suboptimaux d'antirétroviral, interactions), de la puissance du traitement antiviral et de la « barrière génétique » du virus vis-à-vis des différents antirétroviraux, c'est-à-dire du nombre de mutations virales requises pour que le virus devienne résistant. Ce chapitre ne concerne que la résistance aux antirétroviraux des VIH-1 du groupe M. La résistance aux antirétroviraux des VIH-1 groupe O et VIH-2 est traitée dans le chapitre 14.

MÉCANISMES DE LA RÉSISTANCE

Les mutations diminuent la sensibilité aux antirétroviraux par des mécanismes différents selon les classes et même selon l'antirétroviral dans une même classe [1, 2].

Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse

Deux mécanismes différents sont impliqués dans la résistance aux inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI).

- L'excision de l'analogue nucléosidique déjà incorporé est conférée par les mutations appelées TAM (*thymidine analog mutations*). Elles sont sélectionnées séquentiellement par les analogues de la thymidine, AZT et d4T, et comprennent : M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F et K219Q/E. Ces mutations favorisent l'accès de l'ATP au site de polymérisation et celui-ci réagit avec l'analogue nucléosidique en le détachant de la chaîne d'ADN viral en formation. Les TAM sont responsables d'une résistance à l'ensemble des IN à des niveaux divers, sauf à la 3TC. Cette résistance croisée est variable en fonction du nombre de TAM et de l'IN. Par ailleurs, les mutations K70R et K219Q/E ont moins d'impact que les quatre autres dans cette résistance croisée. La mutation M184V, en présence de TAM, augmente la résistance *in vivo* à l'abacavir et n'a pas d'impact sur le ténofovir ni la didanosine.

- La diminution d'incorporation des nucléosides ou nucléotides artificiels au profit de nucléotides naturels est observée avec certaines mutations, en particulier la mutation M184V (la méthionine au codon 184 de la transcriptase inverse est remplacée par une valine) sélectionnée par la lamivudine ou 3TC 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 IN, sauf au ténofovir et à la 3TC. La mutation L74V est sélectionnée par la didanosine et l'abacavir (en association fréquente avec la M184V) et la mutation

K65R et K70E principalement par le ténofovir. L'impact de cette mutation K65R semble nul sur les analogues de la thymidine (la zidovudine est l'INTI de choix en présence de K65R), certain sur le ténofovir lui-même et probable (avec des niveaux probablement variables) sur les autres nucléosides. Cette mutation, en augmentation récente dans les bases de données (3 à 5 p. 100 actuellement) du fait de l'utilisation du ténofovir, est très fortement susceptible de se développer lorsque le patient reçoit de l'abacavir et/ou de la didanosine associés au ténofovir sur des virus dépourvus de TAM. L'utilisation de ténofovir en association avec l'abacavir doit être réservée aux patients en échec dont les virus présentent des TAM. En effet, ces dernières empêchent la sélection de K65R.

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Ces molécules bloquent la transcriptase inverse en se fixant au niveau d'une poche hydrophobique étroite et proche du site actif de l'enzyme. Une seule mutation à ce niveau entraîne une résistance de haut niveau à l'INNTI et à l'ensemble des autres molécules de cette classe. Ce sont typiquement des molécules dont la « barrière génétique » est basse puisqu'une seule mutation leur confère une résistance élevée. Il a été montré par plusieurs publications que, chez un patient échappant à un INNTI, tous les composés de cette classe perdent définitivement leur activité, même si le génotype ne détecte plus de mutations aux INNTI.

Des INNTI de deuxième génération comme le TMC125 sont en cours d'évaluation et semblent actifs sur certains profils de mutations de résistance aux INNTI actuellement disponibles. Il est néanmoins évident que l'accumulation de mutations de résistance aux INNTI diminuent fortement l'efficacité du TMC125 : il est donc fortement recommandé de ne pas laisser une réPLICATION résiduelle sous efavirenz ou névirapine car cela entraîne l'accumulation de mutations de résistance aux INNTI et réduit les possibilités de traitement ultérieur par le TMC125.

Inhibiteurs de protéase

La résistance aux IP est liée à des mutations situées au niveau du site actif de cette enzyme et à distance. Typiquement, la résistance aux IP est un phénomène graduel avec accumulation progressive de mutations. On distingue les mutations primaires sélectionnées les premières lors d'un échappement, très souvent situées au niveau du site actif de l'enzyme, et les mutations secondaires qui viendront s'accumuler pour renforcer 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. En revanche, 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. C'est aussi le cas de la mutation I50V sélectionnée spécifiquement par le fosamprénavir qui n'entraîne pas de résistance croisée, sauf pour le lopinavir. Les autres IP sélectionnent des mutations responsables de résistance croisée, en particulier les mutations V82A/F/S/T, I84V/A et L90M qui, lorsqu'elles sont associées, rendent difficiles le choix d'un traitement de relais.

De nombreuses études montrent clairement qu'il existe une grande différence entre les IP potentialisés par le ritonavir (IP/r) et les IP non potentialisés en termes de taux 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 sélection de mutations de résistance (50 p. 100 des cas avec le nelfinavir, 16 p. 100 des cas avec l'atazanavir). En revanche, les échappements aux IP potentialisés qui ont pu être analysés chez les patients naïfs traités par lopinavir/r, fosamprénavir/r ou atazanavir/r s'accompagnent de très peu de sélection de mutations dans la protéase. Il est donc recommandé, si le choix d'un IP est fait pour démarrer un traitement chez un patient naïf, de le faire avec un IP potentialisé par le ritonavir.

Il est important de noter que des profils d'échappement très particuliers à certains IP potentialisés, entraînant des niveaux de résistance élevés à ces IP, ont été mis en évidence ; c'est le cas notamment du profil V32I + I47V pour le fosamprénavir et V32I + I47A pour le lopinavir.

Parmi les nouveaux IP, le tipranavir semble sélectionner chez les patients prétraités des mutations sélectionnées par beaucoup d'autres IP (par exemple, V82L/T et I84V qui sont responsables de résistance croisée). Aucune donnée n'existe sur l'émergence de mutations après utilisation de tipranavir chez les patients naïfs. Le TMC114 semble sélectionner chez les patients prétraités des mutations sélectionnées par le fosamprénavir (par exemple, V32I et I47V), ce qui peut faire suspecter une résistance croisée, du fait de leur structure chimique très proche. Aucune donnée n'existe sur l'émergence de mutations après utilisation de TMC114 chez les patients naïfs.

Inhibiteurs d'entrée

La résistance au T20, inhibiteur de fusion, est associée à des changements des acides aminés 36 à 45 du domaine HR-1 de la gp41. Ces mutations apparaissent rapidement (quelques semaines) en cas de réPLICATION virale sous T20. Des mutations sont sélectionnées plus tardivement dans HR-2, mais ces mutations n'ont pas d'impact sur la résistance au T20 et sont probablement compensatrices des mutations de HR-1 pour la capacité répliCATIVE. Il a été montré que les mutations dans la gp41 s'accumulaient en cas de réPLICATION résiduelle prolongée sous T20, ce qui pourrait réduire l'efficacité ultérieure de nouveaux inhibiteurs de fusion actifs sur des souches résistantes au T20, lesquels sont actuellement en développement. Il n'existe pas de résistance croisée entre le T20 et d'autres inhibiteurs d'entrée tels que les inhibiteurs des co-récepteurs CCR5. Le mécanisme prédominant de résistance aux inhibiteurs de CCR5 semble être une émergence graduelle de mutants qui vont continuer à utiliser le CCR5 (mutations dans la boucle V3 de la gp120), mais un changement d'utilisation de co-récepteur pour le CXCR4, bien que rare, semble également possible.

Nouvelles cibles

Le MK-0518 et le GS-9137 sont des inhibiteurs d'intégrase actifs sur les souches de VIH-1 résistantes aux autres classes d'antirétroviraux. Des expériences de passages in vitro montrent que les mutations de résistance aux inhibiteurs d'intégrase se trouvent au niveau du site actif de l'enzyme. Actuellement, il n'existe pas de données sur la résistance croisée entre ces produits. Le PA-457 est le premier représentant de la classe des inhibiteurs de maturation. Il se fixe sur gag au niveau du site de clivage entre CA et SP1 et bloque la conversion du précurseur de la capsidé (p25) en protéine de capsidé mature (p24), aboutissant à la libération de particules virales immatures, non infectieuses. Des expériences de passages in vitro montrent que les mutations de résistance au PA-457 sont localisées dans une région très proche de ce site de clivage, à la fois dans CA et SP1.

TESTS DE RÉSISTANCE

Tests génotypiques de résistance

Les tests génotypiques permettent l'analyse des mutations présentes dans les gènes de la transcriptase inverse, de la protéase ou de la gp41. Après PCR, le séquençage des gènes avec migration électrophorétique sur séquenceurs automatiques est la technique de

référence. Des logiciels traduisent les séquences nucléotidiques en acides aminés. La lecture s'effectue en analysant chaque position connue comme associée à des mutations de résistance, par rapport à une séquence de référence ; la population virale à ce codon peut être sauvage, mutée ou mixte.

Deux kits de séquençage sont actuellement disponibles, qui incluent un logiciel d'analyse des profils de mutations : les kits des firmes Bayer (Trugene® HIV-1 genotyping kit) et Abbott (Perkin Elmer ABI ViroSeq Genotyping system) ont reçu l'agrément d'utilisation de l'Agence française de sécurité sanitaire et de la Food and Drug Administration aux États-Unis. Ces deux kits donnent des résultats concordants dans 97,8 p. 100 des cas analysés. Un grand nombre de laboratoires utilisent d'autres techniques de séquençage avec différentes méthodes dont celle du groupe Résistance AC11 de l'ANRS décrite sur le site <http://www.hivfren-chresistance.org>. Les résultats de cette dernière méthode sont corrélés à ceux des techniques commercialisées.

Il faut souligner que le séquençage, qui est la technique standard génotypique, ne permet d'analyser que la population virale majoritaire représentant au moins 20 à 30 p. 100 de la population virale totale circulante dans le plasma. Les techniques de détection des populations virales minoritaires sortent actuellement du cadre de la pratique clinique et sont réservées aux protocoles de recherche.

Dans les essais prospectifs, les tests génotypiques apportent un bénéfice par rapport à la seule utilisation des données cliniques et thérapeutiques. Une réduction supplémentaire de la charge virale d'environ 0,6 log et une augmentation de 15 à 20 p. 100 du pourcentage de patients ayant une charge virale indétectable (200-500 copies/ml) sont observées après 3 à 6 mois de traitement dans le bras avec utilisation de tests génotypiques par rapport au bras « contrôle » (choix non guidé par le génotype). La décision de modification thérapeutique fondée sur les tests génotypiques semble avoir un impact plus grand sur la réponse virologique chez les patients dont la durée d'exposition préalable aux antirétroviraux n'est pas trop importante. La valeur prédictive des tests génotypiques est d'autant meilleure que des concentrations plasmatiques efficaces d'IP et une bonne observance au traitement sont présentes chez les patients.

Un contrôle de qualité, 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 [3].

Interprétation des tests génotypiques

Construction des algorithmes

Établir des règles d'interprétation des tests génotypiques ou « algorithmes » est un exercice long, difficile, nécessitant des mises à jour répétées. En l'absence de données cliniques sont d'abord prises en compte les mutations sélectionnées par culture du virus en présence de l'antirétroviral. Puis, l'étude des corrélations entre tests phénotypiques et génotypiques utilisant des isolats cliniques bien caractérisés permet d'explorer les résistances croisées et l'impact phénotypique des mutations. Ensuite, les algorithmes intègrent les mutations sélectionnées chez les patients traités par la molécule étudiée. Mais les algorithmes doivent être « cliniquement validés » pour être pertinents. De tels algorithmes reposent sur des études de corrélation, entre le profil de mutations avant la mise sous traitement et la réponse virologique vis-à-vis de l'antirétroviral analysé.

De façon générale, plusieurs étapes successives sont nécessaires [4].

1. Identification des mutations qui ont un effet sur la réponse virologique.
2. Sélection des mutations à retenir parmi la liste identifiée à l'étape 1 ; plusieurs méthodes sont possibles pour cette étape.
3. Détermination des règles conduisant à classer les virus en sensible, résistance possible et résistance. La résistance possible correspond généralement à une réponse virologique égale à 50 p. 100 de la réponse maximale. Il faut noter que la résistance est un phénomène progressif qui ne relève pas du tout ou rien et que, dans certains cas, il est impossible de déterminer les règles correspondant à une résistance possible.
4. Validation du caractère pronostique des règles après ajustement sur les autres facteurs prédictifs de la réponse virologique.
5. L'algorithme ainsi construit doit aussi être validé en montrant qu'il est aussi prédictif dans une autre base de données.

Les algorithmes du groupe Résistance de l'ANRS sont revus tous les 6 à 12 mois, ils sont disponibles sur le site : <http://www.hivfrenchresistance.org> et sur le site de Stanford : <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>).

Rendu des résultats

Les résultats des tests génotypiques sont habituellement présentés par des logiciels auxquels des règles d'interprétation ont été transmises. Pour chaque antirétroviral, le résultat est exprimé avec la mention « résistance » ou « résistance possible » ou « sans évidence de résistance ». Le GSS, ou *genotypic sensitivity score*, représente la somme des drogues actives selon l'algorithme utilisé et présentes dans un régime thérapeutique. Ce score est prédictif de la réponse thérapeutique 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 [5]. Il faut souligner que la comparaison entre les algorithmes est encore compliquée du fait des différences dans l'expression des résultats. L'interprétation en « résistance possible » peut avoir des significations variées selon les molécules.

Il est indispensable que le résultat du premier génotype de résistance s'accompagne de l'identification du sous-type vital par analyse phylogénétique de la séquence génétique de la transcriptase inverse.

Tests phénotypiques

Trois firmes proposent des tests phénotypiques avec une technique utilisant des virus recombinants : le test Antivirogram® de Virco, PhenoSense® de Monogram et Phenoscript® d'Eurofins Scientific.

Les résultats des tests phénotypiques sont exprimés par le rapport entre la CI_{50} ou CI_{90} (concentration inhibitrice 50 ou 90 p. 100) de la souche du patient et celle d'un isolat sensible de référence. La détermination des valeurs seuils de ce rapport correspondant à une réelle diminution de sensibilité phénotypique pose des problèmes difficiles. Ces valeurs seuils ont d'abord été définies par rapport à la variabilité de la technique qui diffère selon les molécules. Les firmes ont ensuite utilisé des valeurs seuils « biologiques », dérivées de la distribution des CI_{50} ou CI_{90} d'isolats provenant de patients naïfs de traitement. Mais le problème clé, commun aux tests phénotypiques et génotypiques, est de pouvoir prédire la réponse virologique d'un patient à une molécule donnée. Ainsi des valeurs seuils définies « cliniquement » sont-elles plus pertinentes. Elles sont établies à partir de l'analyse d'essais cliniques permettant de définir la valeur au-delà de laquelle la réponse virologique du patient est significativement réduite. Les essais CCTG575 et Narval ont montré les grandes diffi-

cultés à définir les valeurs seuils des IN, en particulier pour la stavudine et la didanosine. La différence de résultats des CI_{50} est très faible entre virus sensibles et virus résistants, et la valeur seuil clinique indiquant la résistance extrêmement proche du seuil de reproductibilité de la technique. En fait, les valeurs seuils cliniques ne sont définies que pour certaines molécules, en nombre variable selon les firmes.

Au total, les tests phénotypiques n'ont pas montré de bénéfice clinique pour la prise en charge des patients mais restent aujourd'hui un outil indispensable (AI) à l'évaluation de nouvelles molécules.

Phénotype virtuel

Le phénotype « virtuel » est une interprétation du génotype : phénotype « estimé » à partir des données de génotype d'isolat d'un patient, apparié à des génotypes semblables pour lesquels les phénotypes sont connus et enregistrés dans une base de données. Les résultats du phénotype virtuel sont rendus comme une estimation calculée d'un phénotype théorique. Cette interprétation, proposée par la firme Virco, pose les mêmes problèmes d'interprétation que le phénotype réel, en particulier pour les INTI, et est inapplicable aux nouvelles molécules. De plus, sa fiabilité peut être mise en doute quand le profil génotypique est rare, avec pour conséquence un faible nombre de phénotypes correspondant analysables dans la base de données. Actuellement, il n'est pas recommandé dans la pratique clinique.

VIH-1 SOUS-TYPES NON-B

Chez les patients ayant découvert récemment leur séropositivité en France pendant la période 2003-2005, la proportion d'infections par des virus VIH-1 sous-types non-B était de 47,8 p. 100. Elle était plus élevée chez les personnes de nationalité d'un pays d'Afrique subsaharienne (80,5 p. 100) que chez les patients de nationalité française (22,4 p. 100).

Les mécanismes de résistance et les mutations impliquées dans la résistance aux antirétroviraux sont essentiellement connus pour les isolats VIH-1 sous-type B [6], qui circulent majoritairement dans les pays développés. En revanche, les données concernant la résistance aux antirétroviraux des virus VIH-1 sous-types non-B sont préliminaires.

Il existe un polymorphisme important dans le gène de la protéase (moins dans celui de la transcriptase inverse) et la question de l'impact de ce polymorphisme sur la susceptibilité aux antirétroviraux se pose [7]. Ainsi peut-on observer des substitutions au niveau de codons impliqués dans la résistance aux antirétroviraux des sous-types B (mutations majeures). L'acide aminé au codon 82 des virus sauvages du sous-type G est une isoleucine et non pas une valine comme pour les virus sauvages de sous-type B, et il entraînerait une réduction de sensibilité au saquinavir, à l'indinavir et au ritonavir. Par ailleurs, des études montrent que les substitutions correspondant aux mutations mineures (secondaires) de résistance aux IP sont différentes selon les sous-types non-B et différentes de celles du sous-type B. L'impact de leur variation sur la sensibilité naturelle aux IP est encore assez peu connue, mais ces mutations sont de plus en plus prises en compte dans les algorithmes de résistance.

La diversité génétique des VIH-1 peut aussi avoir des conséquences sur les voies génétiques utilisées par le virus pour acquérir une résistance aux antirétroviraux. Une mutation V106M est ainsi sélectionnée de manière préférentielle lors de l'exposition des virus de sous-type C aux INNTI et entraîne une résistance de haut niveau à ces inhibiteurs. Lors des échecs de première ligne au nelfinavir, les virus de sous-type B sélectionnent le plus souvent la mutation D30N ; certains sous-types non-B (C, F, G et CRF01AE) sélectionnent d'autres mutations et surtout la mutation L90M qui a un impact important sur la résistance

croisée aux IP. Lors de l'utilisation de la névirapine en monodose pour la prévention de la transmission mère-enfant, les mutations de résistance sont plus fréquemment sélectionnées lors d'une infection par un sous-type C en comparaison aux sous-types D et A [8]. Bien que la variabilité soit importante sur le gène de la gp41, la susceptibilité au T20 ne semble pas affectée. Peu de données sont encore disponibles sur la sensibilité des isolats non-B aux anti-co-récepteurs.

Il est nécessaire de surveiller attentivement les profils de résistance qui vont être sélectionnés chez les patients en échec de traitement afin de déterminer si, du fait du polymorphisme basal associé aux mutations sélectionnées lors de l'échec, l'évolution vers la résistance se fera plus rapidement. D'autre part, l'évaluation des performances des tests de résistance et des algorithmes d'interprétation du génotype doit également tenir compte de la diversité génétique du VIH-1, en particulier dans le cadre d'un accès élargi aux antirétroviraux pour les pays en développement (PED). Enfin l'interprétation du résultat des génotypes des virus de sous-types non-B peut être difficile, en particulier pour les IP les plus récentes.

ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIRÉTROVIRAUX

Patients au cours de la primo-infection

Pour répondre à la question d'une éventuelle augmentation de transmission de virus résistants, une surveillance épidémiologique annuelle a été instaurée en France sous l'égide de l'ANRS. En 2003-2004, 323 patients ont pu être inclus, ce qui représente environ la moitié des primo-infections diagnostiquées en France et 5 p. 100 de l'ensemble des primo-infections. La fréquence de virus résistant à au moins un antirétroviral était de 12,3 p. 100 (40/323). Cette fréquence globale est stable au cours du temps depuis 1996 puisqu'elle était de 9 p. 100 pour la période 1996-1998, de 10 p. 100 en 1999-2000 et de 12 p. 100 en 2001-2002 [9]. Cette fréquence est comparable à celle décrite dans l'étude collaborative CATCH qui regroupe les résultats de 19 pays européens. La fréquence de transmission de virus résistant à au moins un antirétroviral de deux ou trois classes est également stable : 3 p. 100 en 2003-2004, 2 p. 100 en 2001-2002 et 4,8 p. 100 en 1999-2000. La fréquence de virus résistant aux INTI est de 6 p. 100, aux INNTI de 5,9 p. 100 et aux IP de 3,4 p. 100. Aucune différence de fréquence de virus résistant n'a été retrouvée selon le groupe à risque. En revanche, nous notons une augmentation significative de la transmission de virus résistant de sous-types non-B : 20 p. 100 en 2003-2004, 11 p. 100 en 2001-2002 et 0 p. 100 en 1999-2000 ($p = 0,05$). De ce fait, en 2003-2004, la fréquence de virus résistants est comparable chez les patients infectés par des virus de sous-type B (14,5 p. 100) par rapport aux patients infectés par des virus de sous-types non-B (9,4 p. 100), $p = 0,24$.

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 a été évaluée en 2001 dans l'étude ODYSSÉE, selon la définition de l'IAS-USA, et était de 6 p. 100. Cette résistance est de 1,7 p. 100 si l'on s'intéresse à la résistance à au moins un antirétroviral définie selon l'algorithme de l'ANRS [9]. Cette étude doit être reconduite en 2006 afin d'actualiser ces données.

La différence de fréquence des souches virales résistantes entre ces deux populations de sujets (primo-infection et naïfs de traitement) s'explique en partie par le fait que les

variants mutés transmis au moment de la primo-infection vont au cours du temps, en l'absence d'antirétroviral, avoir une capacité réplicative réduite et s'effacer devant les souches sauvages qui deviennent progressivement majoritaires.

Plusieurs facteurs interviennent dans la difficulté à comparer les études de prévalence des différents pays. Les deux principaux facteurs sont, d'une part, la définition de la résistance elle-même (fréquence de mutations de résistance ou bien résistance aux antirétroviraux définie selon un algorithme) et, d'autre part, la sélection des patients étudiés (taille de l'échantillon trop petit, non représentativité nationale).

Patients traités

L'étude multicentrique ANRS Multivir a évalué la prévalence de la résistance chez les patients traités par antirétroviraux en 2004 et avec une charge virale détectable [10]. La résistance à au moins un antirétroviral était trouvée chez 88 p. 100 des patients ; la multirésistance (résistance à tous les antirétroviraux d'une même famille thérapeutique) était retrouvée chez 18 p. 100 des patients pour les INTI, chez 49 p. 100 des patients pour les INNTI et chez 7 p. 100 des patients pour les IP ; la résistance à l'enfuvirtide concernait 6 p. 100 des patients. En considérant les données de la base de données hospitalières française sur l'infection par le VIH, 18,8 p. 100 des patients traités en 2004 pouvaient donc contribuer à la transmission de virus résistants, et 3,3 p. 100 de ces patients étaient infectés par un isolat multirésistant à au moins deux classes thérapeutiques. Les profils de résistance observés, avec la prépondérance de la résistance aux INRTI et INNTI, restent influencés par l'histoire thérapeutique souvent longue de ces patients et par la faible barrière génétique des INNTI. Une étude européenne récente confirme ces données sur un échantillon de population toutefois moins bien défini. Par ailleurs, la corrélation de la multirésistance aux antirétroviraux avec une évolution clinique préjorative a été récemment établie [11].

INDICATIONS DES TESTS GÉNOTYPIQUES DE RÉSISTANCE : ARGUMENTAIRE

Comparées à 2004, la principale différence dans les recommandations concerne les patients chroniquement infectés. Plusieurs arguments plaident pour l'instauration d'un test génotypique de résistance au moment de la découverte de la séropositivité ou, au plus tard, au moment de l'initiation du traitement.

- *La fréquence d'infection par des virus résistants.* En France en 2003-2004, la fréquence de virus résistant à au moins un antirétroviral chez les patients diagnostiqués au moment de leur primo-infection est de 12,3 p. 100. La fréquence de virus résistant aux INTI est de 6 p. 100, aux INNTI de 5,9 p. 100 et aux IP de 3,4 p. 100. Pour les inhibiteurs nucléosidiques, les mutations les plus fréquemment retrouvées sont des mutations aux analogues de la thymidine « TAM » ou la mutation 184V, ces mutations ayant un impact sur les molécules fréquemment utilisées en première ligne. Il faut également noter que de nombreuses publications rapportent la persistance pendant plusieurs années de ces virus résistants dans le plasma, mais également leur archivage dans les PBMC [12, 13].

Chez les patients naïfs de traitement, la dernière étude menée en France (Odyssée) en 2001 montrait une fréquence de virus portant des mutations de résistance de 6 p. 100 [Des-camps, J AIDS 2005]. Dans l'étude CASCADE, regroupant les résultats de onze cohortes de patients infectés depuis moins de 18 mois, la fréquence de virus résistant est de 10,3 p. 100 [14]

- *L'impact délétère de la présence de mutations de résistance sur la réponse virologique à un premier traitement a été bien démontré :*

– chez les patients traités au moment de la primo-infection. Trois mois après l'initiation d'une trithérapie, 82 p. 100 des patients infectés par un virus sauvage avaient une charge virale inférieure à 400 copies/ml comparé à 63 p. 100 des patients infectés par un virus résistant à au moins une molécule de leur traitement ($p = 0,02$). À 6 mois, la proportion de sujets avec une charge virale inférieure à 400 copies/ml était de 95 p. 100 (virus sauvage) contre 81 p. 100 de sujets avec virus résistant ($p = 0,02$) [15].

– chez les patients chroniquement infectés au moment de l'initiation d'un premier traitement. Plusieurs essais ont montré que si les virus des patients naïfs sont résistants aux INTI qu'ils reçoivent, le pourcentage d'échecs virologiques est très élevé. Il s'agit de l'étude 934 [16], de l'essai ZODIAC/CNA 30021 [17] et de l'essai FTC 301 [18].

Ces différentes études montrent l'impact délétère de la présence de virus résistant sur la réponse virologique lors de l'initiation d'un premier traitement, que ce soit au moment de la primo-infection ou chez le patient naïf. Il faut également noter le risque d'accumulation de nouvelles mutations en cas de réponse sous-optimale [19].

- *L'importance du premier traitement sur l'évolution de la maladie.* L'étude publiée dans le *Lancet* par G. Chene et al., regroupant les données provenant de treize cohortes européennes et américaines, a montré le rôle pronostique de la réponse à une première trithérapie sur la progression clinique [20]. Six mois après l'initiation du traitement, le taux de CD4 et la valeur de l'ARN VIH plasmatique étaient fortement associés à l'évolution clinique, alors que ces deux marqueurs mesurés avant le traitement ne l'étaient pas.

- *Le coût et l'efficacité.* Un article publié en 2005 [21] a analysé le coût-efficacité du génotype fait avant tout traitement. Il en ressort que le coût du génotype étant assez modeste (400 dollars dans le scénario de base, ce qui est proche du coût en France) par rapport au coût d'un an de traitement par antirétroviraux (moins de 5 p. 100) et, a fortiori, par rapport au coût du traitement vie entière (de l'ordre de 0,2 p. 100), le coût par année de vie gagnée ajustée sur la qualité de vie (QALYs) est d'un ordre de grandeur acceptable pour presque toutes les situations testées. Ce coût par année de vie gagnée est estimé à 23 900 dollars pour le génotype avant tout traitement, versus 20 200 dollars pour le génotype après un premier échec et 25 900 dollars pour le traitement par trithérapie, deux mesures qui sont recommandées à l'heure actuelle. Le coût devient prohibitif (c'est-à-dire > 50 000 dollars), parmi toutes les analyses de sensibilité réalisées, uniquement pour une prévalence de la résistance inférieure à 1 p. 100. Si l'on répète le test 2 fois (par exemple,

Tableau 9-I Indications des tests de résistance

Situation clinique	Recommandation
Primo-infection et infection récente (< 6 mois)	Recommandé pour adaptation éventuelle ultérieure du traitement et à visée de surveillance épidémiologique (AIII)
Avant l'initiation du traitement : – à la découverte de la séropositivité – ou sur le prélèvement disponible le plus ancien – ou avant de débuter le traitement	Recommandé (Alla)
Échecs thérapeutiques	Recommandé (Ala)
Prophylaxie post-exposition VIH	À réaliser au cas par cas
Enfants infectés	Mêmes indications que pour l'adulte
Grossesse	Avant l'initiation du traitement prophylactique et en cas d'échecs virologiques (A)

lors du diagnostic et à la mise sous traitement), la démarche reste coût-efficace tant que la prévalence de la résistance reste supérieure à 3 p. 100.

• *Le choix du moment du test : avant le traitement initial ou au moment du diagnostic ?* Dans les travaux récents de l'étude CASCADE, 65/440 patients étaient infectés par un virus portant une mutation de résistance [22]. Parmi ces 65 patients, 20 ont pu bénéficier d'un nouveau test génotypique après une médiane de suivi de 15 mois afin d'analyser l'évolution des mutations de résistance. Chez 8 patients, le profil de mutation est resté stable alors qu'il a évolué chez 12 patients. Il semble donc que le test génotypique réalisé le plus précocement possible soit le plus informatif.

Compte tenu de ces résultats, il est recommandé de réaliser un test génotypique de résistance avant l'initiation du traitement (Alla) et de choisir le premier traitement en tenant compte de ces données. Il sera réalisé au mieux au moment de la découverte de séropositivité (Alli), ou sur le prélèvement disponible le plus ancien ou avant l'initiation du traitement (Tableau 9-I).

EN PRATIQUE

- Il n'existe pas de différences importantes entre les recommandations françaises, européennes et internationales.
- La majorité des échecs virologiques précoces à une première ligne de traitement est liée à des problèmes ou d'observance ou de pharmacocinétique. La constatation fréquente de l'absence de mutations de résistance vient conforter ce diagnostic, et ce résultat permet d'identifier les molécules qui pourraient être gardées dans le schéma thérapeutique, ou plutôt être « recyclées » ultérieurement (bien qu'une telle attitude n'ait jamais été validée). À l'inverse, des mutations de résistance apparaissent rapidement avec des schémas thérapeutiques comportant un INNTI ou la lamuvudine si la réPLICATION virale n'est pas contrôlée de manière optimale. De plus, pour un antirétroviral donné, le type de mutations sélectionnées peut varier ; cela a un impact sur la résistance croisée qui peut différer selon la (ou les) mutation(s) présente(s) et selon le sous-type viral du patient, en particulier pour les IP et les INTI.
 - L'intérêt de modifier rapidement la thérapeutique antirétrovirale après avoir constaté l'échec virologique est illustré 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.
 - Lorsqu'une interruption thérapeutique est envisagée chez un sujet en échec virologique, il est essentiel d'effectuer un test de résistance avant l'arrêt du traitement. En revanche, la pratique d'un test de résistance lors de l'interruption thérapeutique peut conduire à des erreurs de prescription de traitements. Elle n'est pas recommandée.
 - Les tests génotypiques doivent être effectués en cas d'échecs virologiques alors que le patient est sous traitement antirétroviral. Au-dessous de 1 000 copies/ml, l'amplification du virus est aléatoire.
 - Les tests génotypiques de séquençage nécessitent de longues manipulations puisqu'un technicien en réalise environ vingt par semaine.
 - Un test de résistance ne doit être prescrit que lorsque la décision de changement de traitement a été envisagée, sur des critères cliniques, immunologiques ou virologiques. L'interprétation des résultats et les choix thérapeutiques ultérieurs ne peuvent se faire qu'en concertation entre le clinicien, le virologue et le pharmacologue.

ÉTUDES EN COURS

Résistance et exposition aux antirétroviraux : les quotients inhibiteurs

L'un des objectifs actuels est d'intégrer les résultats des tests de résistance à ceux des dosages des concentrations plasmatiques en utilisant le quotient inhibiteur (QI), nouveau concept de relation pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK-PD), qui combine l'exposition pharmacocinétique à un antirétroviral et la sensibilité d'une souche pour un antirétroviral et pour un patient donné. Les études sur le QI n'ont d'intérêt aujourd'hui que pour la classe des IP parce que l'on peut moduler leur concentration plasmatique. Le QI a d'abord été défini par le ratio entre la concentration résiduelle de l'antirétroviral (IP) mesurée chez le patient et la $C_{I_{50}}$ ou la $C_{I_{90}}$ mesurée par un test phénotypique réel ou évaluée par un test virtuel.

Une approche similaire est maintenant utilisée pour le génotype en remplaçant la $C_{I_{50}}$ ou la $C_{I_{90}}$ par le nombre de mutations associées à la résistance à un IP, ce qui définit le quotient inhibiteur génotypique (QIG). Initialement, le QIG a été développé comme un outil de résistance *in vivo* des inhibiteurs de la protéase (IP) et plus précisément de l'amprénavir (APV). Sur un plan pratique, il est calculé en divisant la concentration plasmatique minimale (C_{min}) de l'IP mesurée 12 ou 24 heures après la dernière prise (reflet de l'exposition) par le nombre de mutations dans le gène de la protéase du VIH, spécifique du même IP (génotype). Il est souvent plus prédictif de la réponse virologique que ne le sont le nombre de mutations ou les C_{min} considérées séparément.

Le QIG présente des variations de calcul selon que l'on considère la C_{min} , la C_{max} ou l'aire sous courbe des concentrations plasmatiques (AUC), les fractions libres ou liées aux protéines plasmatiques, dans le plasma ou dans un autre compartiment (intracellulaire, liquide céphalorachidien, liquide séminal, etc.) et la nature du composé antirétroviral, mais aussi selon les choix de l'algorithme de résistance et du critère d'évaluation virologique.

L'utilisation en routine du QIG nécessiterait une standardisation de son expression, la détermination de valeurs cibles dans des populations définies de patients prétraités mais adhérents, l'étude de la pondération éventuelle de certaines mutations, une validation prospective au sein d'études cliniques adaptées, ainsi que la détermination de la valeur maximale tolérable de C_{min} en termes de toxicité si l'on considère son intérêt dans le cadre d'intensification des traitements.

Résistance et capacité réplicative

La capacité réplicative correspond à la mesure – *in vitro* ou *ex vivo* – de l'efficacité du virus à se répliquer ; elle est généralement mesurée en l'absence d'antirétroviral ; certaines firmes, à partir de la technologie des virus recombinants, ont développé des tests évaluant la capacité réplicative.

Les mutations de résistance, *in vitro*, altèrent l'efficacité des enzymes qui sont la cible des antirétroviraux. Il a ainsi été décrit que certaines mutations diminuaient *in vitro* la capacité réplicative des virus, comme par exemple la mutation D30N (nelfinavir), M184V (lamivudine), K65R (ténofovir). Des modifications du gène *gag* ont aussi été récemment impliquées dans la modulation de la capacité réplicative. Le « coût » en capacité réplicative des différentes associations de mutations est donc très variable et détermine par exemple la persistance ou non des mutations après la primo-infection [22]. Chez les patients, certaines études ont corrélué la capacité réplicative au niveau de charge virale [23], à la progression clinique et immunologique [24]. Enfin, la diminution de la capacité réplicative des virus présentant des mutations de résistance aux IP est invoquée chez les patients dont la réponse immune reste satisfaisante alors que l'échec virologique est patent. Cependant, malgré ces différents arguments physiopathologiques, aucune étude

clinique n'a pour l'instant démontré l'intérêt des tests de capacité réplicative pour la prise en charge des patients.

Résistance et interruptions thérapeutiques

Patients en succès thérapeutique

Chez les patients virologiquement contrôlés chez lesquels des interruptions de traitement d'une durée supérieure à une semaine ont été réalisées, différents investigateurs ont rapporté la présence de virus résistants dans le plasma lors des phases sans traitement [25]. Les mutations de résistance concernaient souvent les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ou la lamivudine, qui se caractérisent par une longue demi-vie plasmatique et intracellulaire et contre lesquelles le virus présente une faible barrière génétique.

L'impact de ces mutations détectées dans le plasma sur la réponse virale après reprise thérapeutique est controversé. Certaines études ont montré une moindre réponse virale [26] alors que d'autres études ont montré que la réponse virale n'était pas influencée par la présence de mutation de résistance [27]. Si l'archivage des mutations de résistance dans des cellules à longue durée de vie est possible, l'impact clinique sur la réponse virale après reprise thérapeutique est également controversé.

Patients en échec thérapeutique

Chez un patient porteur de virus résistants, les bases théoriques de la « resensibilisation » consistent à lever transitoirement la pression sélective antirétrovirale afin de favoriser l'évolution de la quasi-espèce composée majoritairement de virus résistants vers une quasi-espèce composée majoritairement de virus sensibles.

Cette hypothèse a été vérifiée dans différentes études observationnelles montrant une resensibilisation chez une majorité de patients en échec après quelques semaines d'interruption. La disparition des virus résistants plasmatiques et la réémergence du virus sauvage ont été considérées délétères par certains investigateurs en raison d'une chute concomitante du nombre de lymphocytes CD4 dans le sang périphérique [28]. Cette stratégie thérapeutique n'est pas actuellement recommandée.

Résistance dans l'ADN viral des cellules du sang périphérique et dans les autres compartiments

La diffusion des différentes molécules antivirales peut être 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 masculin et féminin. Plusieurs études ont également montré que les virus archivés dans les lymphocytes infectés pouvaient être différents de ceux présents dans le plasma. L'analyse des populations virales dans les cellules mononucléées du sang circulant chez les patients présentant une charge virale plasmatique contrôlée a été réalisée dans différentes études. Il n'a pas été démontré que l'analyse des virus résistants dans les cellules mononucléées circulantes était nécessaire pour des changements de traitement. La prescription de tests génotypiques de résistance sur l'ADN lymphocytaire n'est donc pas recommandée.

Hypersensibilité

Plusieurs tests phénotypiques permettent d'identifier des sensibilités élevées, appelées « hypersensibilités » ; ce phénomène a été décrit pour les INNTI lorsque le virus est résistant aux INTI et présente des TAM. L'hypersensibilité aux INNTI était prédictive de la

réponse virologique à des traitements incluant la névirapine ou l'efavirenz dans l'essai CCTG 575 [29]. L'hypersensibilité aux inhibiteurs de protéase a aussi été mise en évidence chez des patients récemment infectés [30] ou chez des patients chroniquement infectés en arrêt de traitement. Dans les deux cas, l'hypersensibilité aux IP était corrélée à une baisse de la capacité réplicative. Le mécanisme moléculaire et les corrélations génotypiques ne sont pas clairement établis dans ces deux études, même si certaines mutations de résistance aux IP (N88S, I50L) ont été spécifiquement impliquées. Cependant, la corrélation entre l'hypersensibilité aux IP et la réponse virologique reste insuffisamment établie, et l'intérêt de la mesure de l'hypersensibilité en pratique clinique n'est pas établie.

Résistance et populations virales minoritaires

Des techniques telles que le clonage, des PCR sélectives en temps réel avec des amorces spécifiques de codon sauvage ou muté et le *single genome sequencing* permettent d'étudier les sous-populations virales minoritaires non détectables par le séquençage classique. Ces techniques ont récemment montré leur intérêt pour l'étude de la prévalence des mutations de résistance aux INTI après exposition des mères à la névirapine pour la prévention de la TME du VIH dans les pays en développement. Elles ont également permis de montrer que la prévalence de la résistance chez les patients naïfs d'antirétroviraux récemment infectés est sous-estimée par les techniques génotypiques usuelles. La signification clinique de ces sous-populations minoritaires n'a toutefois pas été complètement évaluée, et les techniques utilisées sont toujours des techniques de recherche, actuellement non applicables à la pratique clinique.

Points forts

- Les mécanismes et la cinétique d'acquisition des mutations de résistance diffèrent selon la classe des antirétroviraux (Ala).
- La prévention de la sélection de mutants résistants nécessite de maintenir une charge virale sous traitement au-dessous du seuil de détection (Ala).
- Les tests de résistance sont un élément important pour l'aide à la décision thérapeutique. Le choix des antirétroviraux dans un traitement de relais nécessite une concertation multidisciplinaire associant cliniciens, virologues et pharmacologues (Ala).
- L'algorithme d'interprétation des tests génotypiques de résistance évolue régulièrement. Il est nécessaire de consulter le site : <http://www.hivfrenchresistance.org> pour connaître les dernières mises à jour.

Le groupe d'experts recommande :

- de réaliser un test génotypique de résistance lors du diagnostic de l'infection par le VIH ou, si cela n'est pas possible, sur le prélèvement disponible le plus ancien, ou avant de débuter le traitement (Alla) ;
- de réaliser un test génotypique de résistance en cas de primo-infection (Alla) ;
- de réaliser les tests de résistance en cas d'échec virologique alors que le patient est sous traitement antirétroviral (Ala) ;
- de rendre le résultat du génotype de résistance accompagné de l'identification du sous-type de VIH-1 par analyse phylogénétique de la séquence génétique de la transcriptase inverse (Alla).

BIBLIOGRAPHIE

1. CLAVEL F, HANCE AJ. HIV drug resistance. *N Engl J Med*, 2004, **350** : 1023-1035.
2. HIRSH MS, BRUN-VÉZINET F, CLOTET B et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1 : 2003 recommendations of an international AIDS Society-USA panel. *CID*, 2003, **37** : 113-128.
3. 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.
4. BRUN-VÉZINET F, COSTAGLIOLA D, KHALED MA et al. Clinically validated genotype analysis : guiding principles and statistical concerns. *Antivir Ther*, 2004, **9** 465-478.
5. RAVELA J, BETTS BJ , BRUN-VÉZINET F et al. HIV-1 protease and reverse transcriptase mutation patterns responsible for discordances between genotypic drug resistance interpretation algorithms. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003, **33** : 8-14.
6. JOHNSON VA, BRUN-VÉZINET F, CLOTET B et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1 : fall 2005. *Top HIV Med*, 2005, **13** : 125-131.
7. SNOECK J, KANTOR R, SHAFER RW et al. Discordances between interpretation algorithms for genotypic resistance to protease and reverse transcriptase inhibitors of human immunodeficiency virus are subtype dependent. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, **50** : 694-701.
8. ESHLEMAN SH, HOOVER DR, CHEN S et al. Resistance after single-dose nevirapine prophylaxis emerges in a high proportion of Malawian newborns. *AIDS*, 2005, **19** : 2167-2169.
9. DESCAMPS D, CHAIX ML, ANDRÉ P et al. French National sentinel survey of antiretroviral drug resistance in patients with HIV-1 primary infection and in antiretroviral-naïve chronically infected patients in 2001-2002. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, **38** : 545-552.
10. COSTAGLIOLA D, MORAND-JOUBERT L, ASSOUМОU L et al. Prevalence of resistance to at least one drug in treated HIV infected patients with viral load > 1000 copies/ml in 2004 : a French nationale study. 13th CROI, Denver, 2006, abstract 648.
11. ZACCARELLI M, TOZZI V, LORENZINI P et al Multiple drug class-wide resistance associated with poorer survival after treatment failure in a cohort of HIV-infected patients. *AIDS*, 2005, **19** : 1081-1089.
12. BARBOUR JD, HECHT FM, WRIN T et al. Persistence of primary drug resistance among recently HIV-1 infected adults. *AIDS*, 2004, **18** : 1683-1689.
13. GHOSN J, PELLEGRIN I, GOUJARD 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.
14. MASQUELIER B, BHASKARAN K, PILLAY D et al. Prevalence of transmitted HIV-1 drug resistance and the role of resistance algorithms : data from seroconverters in the CASCADE collaboration from 1987 to 2003. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, **40** : 505-511.
15. CHAIX ML, DESQUILBET L, COTTALORDA J et al. Suboptimal reponse to HAART in patients treated at time of primary HIV-1 infection and infected with HIV resistant strains. *Antivir Ther*, 2005, **10** : S127.
16. 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** : 251-260.
17. 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** : 417-425.
18. SAAG MS, CAHN P, RAFFI F et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients : a randomized trial. *JAMA*, 2004, **292** : 180-189.
19. GHOSN J, PELLEGRIN I, GOUJARD 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.
20. CHENE G, STERNE JA, MAY M et al. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy : analysis of prospective studies. *Lancet*, 2003, **362** : 679-686.
21. SAX PE, ISLAM R, WALENSKY RP et al. Should resistance testing be performed for treatment-naïve HIV-infected patients ? A cost-effectiveness analysis. *Clin Infect Dis*, 2005, **41** : 1316-1323.
22. BEZEMER D, DE RONDE A, PRINS M et al. Evolution of transmitted HIV-1 with drug-resistance mutations in the absence of therapy : effects on CD4+ T-cell count and HIV-1 RNA load. *Antivir Ther*, 2006, **11** : 173-178.

23. CAMPBELL TB, SCHNEIDER K, WRIN T et al. Relationship between in vitro human immunodeficiency virus type 1 replication rate and virus load in plasma. *J Virol*, 2003, 77 : 12105-12112.
24. SOLOMON A, LANE N, WIGHTMAN F et al. Enhanced replicative capacity and pathogenicity of HIV-1 isolated from individuals infected with drug-resistant virus and declining CD4+ T-cell counts. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, 40 : 140-148.
25. ARNEDO-VALERO M, GARCIA F, GIL C et al. Risk of selecting de novo drug-resistance mutations during structured treatment interruptions in patients with chronic HIV infection. *Clin Infect Dis*, 2005, 41 : 883-890.
26. YERLY S, FAGARD C, GUNTHARD HF et al. Drug resistance mutations during structured treatment interruptions. *Antivir Ther*, 2003, 8 : 411-415.
27. MARCHOU B, TANGRE P, CHARREAU I et al. Structured treatment interruptions in HIV-infected patients with high CD4 cell counts and virologic suppression : results of a prospective, randomized, open-label trial (Window-ANRS 106). 13th CROI, 2006, Denver.
28. DEEKS SG, WRIN T, LIEGLER T et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med*, 2001, 344 : 472-480.
29. HAUBRICH RH, KEMPER CA, HELLMANN NS et al. The clinical relevance of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor hypersusceptibility : a prospective cohort analysis. *AIDS*, 2002, 16 : F33-F40.
30. LEIGH BROWN AJ, FROST SD, GOOD B et al. Genetic basis of hypersusceptibility to protease inhibitors and low replicative capacity of human immunodeficiency virus type 1 strains in primary infection. *J Virol*, 2004, 78 : 2242-2246.

Pharmacologie des antirétroviraux

Les médicaments antirétroviraux sont regroupés en quatre 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 proches. Les caractéristiques pharmacocinétiques (c'est-à-dire absorption, distribution et élimination) conditionnent le niveau d'exposition dans l'organisme. La connaissance de ces propriétés permet d'optimiser le traitement au regard de la puissance virologique de la molécule et des interactions médicamenteuses entre antirétroviraux. La relation concentration-effet démontrée pour certains de ces médicaments permet de proposer, dans certaines circonstances, une individualisation de la posologie avec l'aide du suivi thérapeutique pharmacologique.

Les indications actuelles du suivi thérapeutique pharmacologique des INNTI et des IP sont développées dans la suite de ce chapitre, après avoir fait un rappel sur les caractéristiques pharmacocinétiques des antirétroviraux disponibles et leurs principales interactions lorsqu'ils sont associés.

PHARMACOCINÉTIQUE DES ANTIRÉTROVIRAUX

Les caractéristiques des antirétroviraux disponibles en 2006 sont résumées dans le tableau 10-I.

- Les *inhibiteurs nucléos(t)idiques* (INTI) de la transcriptase inverse sont des « prodrôges ». Seuls leurs dérivés triphosphorylés par 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. 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 glucuronoconjugués et la didanosine éliminée pour partie en hypoxanthine. La zalcitabine a été retirée du marché. Tous les INTI, sauf la zidovudine et la stavudine, ont des caractéristiques leur permettant d'être administrés en une prise par jour [1, 2].

- Les *inhibiteurs non nucléosidiques* (INNTI) de la transcriptase inverse ont pour principale caractéristique d'avoir une demi-vie prolongée (> 30 heures), d'être éliminés par les cytochromes P450 (CYP) hépatiques et de posséder des propriétés inductrices enzymatiques.

- Les *inhibiteurs de protéase* du VIH (IP) ont une demi-vie comprise entre 2 et 9 heures. Ils sont d'abord métabolisés dans l'intestin (ce qui explique une faible biodisponibilité pour certains d'entre eux), puis dans le foie par les cytochromes CYP3A (CYP3A4 et CYP3A5) pour lesquels ils ont une forte affinité, ce qui leur confère des propriétés inhibitrices (voir plus loin). Certains IP sont par ailleurs inducteurs enzymatiques (voir plus loin).

Tableau 10-I Paramètres pharmacocinétiques des antirétroviraux ayant une AMM ou une ATU en 2006

	F (p. 100)	T _{max} (heures)	F _p (p. 100)	Élimination	T _{1/2} (heures)
Abacavir	75 (S)	1	49	< 5 p. 100 rein + enzymes hépatiques	0,8-1,5 (21 intracell.)
Didanosine	40 (A)	1	< 5	50 p. 100 rein	1-2 (15-20 intracell.)
Emtricitabine	90 (S)	1	< 5	80 p. 100 rein	9 (39 intracell.)
Lamivudine	80 (S)	1	< 5	80 p. 100 rein	2-3 (10-15 intracell.)
Stavudine	80 (S)	1	< 5	80 p. 100 rein	1-1,5 (3-5 intracell.)
Zidovudine	60 (S)	1	20	20 p. 100 rein + 80 p. 100 conjugaison	1-1,5 (3-5 intracell.)
Ténofovir	40 (R)	2-3	< 10	80 p. 100 rein	14 (> 60 intracell.)
Efavirenz	50 (S)	2-5	99,5	< 1 p. 100 rein + CYP2B6	50
Névirapine	90 (S)	4	60	< 15 p. 100 rein + CYP2B6 + 3A4	30
Amprénavir ⁽¹⁾	30-90 (S)	2	90	< 5 p. 100 rein + CYP3A	7-12
Atazanavir	ND (R)	2	86	< 10 p. 100 rein + CYP3A	7
Indinavir	60 (A)	1	60	10 p. 100 rein + CYP3A	1,5-2
Lopinavir/r	ND (R)	5	99	< 5 p. 100 rein + CYP3A	5-6
Nelfinavir	60-80 (R)	3	98	< 5 p. 100 rein + CYP3A + CYP2C19	5-7
Ritonavir	70 (R)	3	99	< 5 p. 100 rein + CYP3A	3-5
Saquinavir	4-10 (R)	1-2	97	< 5 p. 100 rein + CYP3A	5
Tipranavir	ND (R)	3	99	< 5 p. 100 rein + CYP3A	6 (dose unique)
Darunavir (ATU)	ND (R)	1-4	94	< 5 p. 100 rein + CYP3A	10-15
Enfuvirtide	70 (voie SC)	7	97	Peptidases-acides aminés	3-8

F : biodisponibilité ; T_{max} : temps d'obtention du pic plasmatique ; fp : fixation aux protéines plasmatiques ; T_{1/2} : demi-vie ; S : repas sans effet cliniquement significatif ; R : le repas augmente la biodisponibilité ; A : à jeun (le repas diminue la biodisponibilité) ; intracell. : dérivé triphosphorylé intracellulaire ; ND : non déterminé

(1) Après administration de fosamprénavir, l'amprénavir est retrouvé dans la circulation systémique.

- Les INNTI et les IP ont des caractéristiques pharmacocinétiques complexes, en particulier une non-linéarité qui explique que l'augmentation des concentrations ne soit pas proportionnelle à l'augmentation de la dose. On estime que l'état d'équilibre est en général atteint au bout de 10 à 15 jours de traitement.

- Le ritonavir est un inhibiteur puissant du CYP3A. Administré à faible dose (100 mg ou 200 mg, 1 à 2 fois par jour), il augmente de façon importante les concentrations plasmatiques des IP associés.

- L'*enfuvirtide*, premier inhibiteur de fusion commercialisé, est un peptide de 36 acides aminés. Il est administré par voie sous-cutanée en deux prises par jour, car il est dégradé par voie orale. Son métabolisme est indépendant du CYP3A.

Antirétroviraux en développement clinique

Ces antirétroviraux appartiennent à la classe des INTI, des INNTI (étravirine), des IP (brécanavir) ou à de nouvelles classes thérapeutiques (antagonistes du récepteur CCR5, maraviroc ; inhibiteurs de l'intégrase, MK0518 et GS9137).

Certaines molécules sont métabolisées par le CYP3A4 et sont évaluées avec du ritonavir pour en augmenter l'exposition. Le profil des interactions médicamenteuses possibles est en cours d'étude.

Nouvelles formes galéniques

La mise à disposition de nouvelles formes galéniques (Tableau 10-II) simplifie le traitement. Leur biodisponibilité n'est pas ou peu modifiée par rapport aux formes de référence.

Tableau 10-II Nouvelles formulations galéniques disponibles

	Ancienne formulation	Nouvelle formulation disponible
INTI		2 principes actifs associés
TénofovirDF	Cp 300 mg	TénofovirDF + emtricitabine 300/200 mg (Truvada®)
Emtricitabine	Cp 200 mg	
Abacavir	Cp 600 mg	Abacavir + lamivudine 600/300 mg (Kivexa®)
Lamivudine	Cp 300 mg	
IP		Dosage augmenté
Amprénavir	Capsule 150 mg ⁽¹⁾	Fosamprénavir (prodigue) comprimé à 700 mg = 600 mg amprénavir
Lopinavir/ritonavir	Capsule 133/33 mg	Comprimé 200/50 mg
Saquinavir	Gélule 200 mg	Comprimé 500 mg
Nelfinavir	Gélule 250 mg	Gélule 625 mg (non commercialisé en Europe)

(1) N'est plus commercialisée.

L'administration d'une prise quotidienne a pour objectif d'améliorer l'observance, mais avec des limites [1, 2] :

– l'oubli de prise est probablement plus délétère pour les schémas thérapeutiques en monoprise quotidienne par rapport à ceux en 2 prises par jour, en particulier pour les médicaments à demi-vie courte tels que les IP/r ;

– l'efficacité à long terme de schémas thérapeutiques avec un IP/r, où tous les antirétroviraux sont administrés en une prise par jour, est peu évaluée.

Sources de variabilité interindividuelle

Des situations physiopathologiques particulières entraînent une modification importante des concentrations plasmatiques.

Pharmacogénétique

L'existence de polymorphismes des gènes codant la glycoprotéine P (MDR1) ou certains cytochromes P450 (CYP3A5, CYP2C19 ou CYP2B6...) a été démontrée [3]. Un certain nombre d'études ont tenté de relier l'exposition plasmatique 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 [4-6].

La demi-vie de l'efavirenz est prolongée (avec un risque de « surexposition » et d'augmentation de toxicité) chez des patients présentant un polymorphisme du gène codant le CYP2B6, plus fréquent chez les patients d'origine africaine que d'origine caucasienne [7, 8]. Le nelfinavir est métabolisé en partie par le CYP2C19 qui produit un métabolite actif (M8). Ce métabolite, dont les concentrations représentent environ un tiers des concentrations de nelfinavir chez les patients métaboliseurs rapides, n'est pas détectable chez les patients métaboliseurs lents (polymorphisme génétique). Il semble que les conséquences cliniques de ce polymorphisme restent modestes.

Les hyperbilirubinémies associées au traitement par l'indinavir ou l'atazanavir sont plus fréquentes chez les patients ayant un syndrome de Gilbert et un déficit en UGT1A1, enzyme qui participe à la glucurononconjuguaison de la bilirubine [9].

La fréquence des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir est plus élevée chez les patients ayant l'haplotype HLA-B*5701 [10] ; le risque de réaction d'hypersensibilité à la névirapine (hépatite sévère et/ou rash) semble plus élevé chez les patients ayant l'haplotype HLA-DRB1*0101 [11].

Le génotypage des enzymes impliquées dans le métabolisme des médicaments ou du système HLA n'est pas recommandé. La mise en place d'études génétiques est 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...).

La pharmacocinétique des IP étant modifiée avec une diminution des concentrations plasmatiques durant le dernier trimestre de la grossesse, il est recommandé de réaliser une mesure des concentrations entre S30 et S32 en cas d'initiation ou de modification du traitement [12] (*voir Chapitre 6*).

Insuffisance rénale et hémodialyse

Les adaptations de posologie proposées pour les INTI sont regroupées dans le tableau 10-III. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour l'abacavir.

Les INNTI et les IP étant éliminés par le foie, leurs concentrations sont peu modifiées en cas d'insuffisance rénale. Leurs caractéristiques pharmacocinétiques (fixation protéique élevée, volume de distribution important) sont telles que l'hémodialyse modifie peu les concentrations, sauf celles de la névirapine qu'il est conseillé d'administrer à la fin d'une séance (All).

Insuffisance hépatique

En cas d'insuffisance hépatocellulaire ou de dysfonctionnement hépatique, en particulier chez les patients co-infectés par le VHB ou le VHC, un dosage plasmatique des IP est recommandé afin d'optimiser la posologie [13, 14]. En l'absence d'étude, l'abacavir, les INNTI et les IP, sauf le nelfinavir, sont à éviter chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (*voir Chapitre 11*).

Quotient inhibiteur

La notion de quotient inhibiteur des IP permet de relier la concentration mesurée de l'IP (le plus souvent la concentration résiduelle ou C_{min}) à la concentration fournie par le phénotype de résistance exprimée en concentration inhibitrice (Cl_{50} ou Cl_{90}) [15]. Plus le rapport

Tableau 10-III Adaptations de la posologie des INTI et du ténofovir en fonction de la clairance de la créatinine (ClCr)

	Clairance de la créatinine (ml/min)				Patients hémodialysés	
	> 50	30-49	10-29	< 10		
Abacavir	600 mg/12 h	Non modifié par l'insuffisance rénale : 600 mg/12 h				
Didanosine ≥ 60 kg	400 mg/24 h ⁽¹⁾	200 mg/24 h ⁽¹⁾	150 mg/24 h	100 mg/24 h	100 mg/24 h	
	< 60 kg	250 mg/12 h ⁽¹⁾	150 mg/24 h	100 mg/24 h	75 mg/24 h	
Emtricitabine	200 mg/24 h	200 mg/48 h	200 mg/72 h	200 mg/96 h	200 mg après chaque séance de dialyse	
Lamivudine	150 mg/12 h ou 300 mg/24 h	150 mg/24 h	Dose de charge de 150 mg, puis 25 à 50 mg/24 h			
Stavudine ≥ 60 kg	40 mg/12 h	40 mg/24 h	20 mg/24 h	20 mg/24 h	20 mg/24 h	Après la séance de dialyse
	< 60 kg	30 mg/12 h	30 mg/24 h	15 mg/24 h	15 mg/24 h	
Zidovudine	300 mg/12 h	300 mg/12 h	150 mg/12 h	150 mg/12 h	150 mg/12 h	
Ténofovir	300 mg/24 h	300 mg tous les 2 j	300 mg 2 fois par semaine	300 mg 1 fois par semaine		
Ténofovir + emtricitabine	1 cp/24 h	1 cp tous les 2 j	Non recommandé. Administrer emtricitabine et ténofovir en respectant les recommandations ci-dessus			
Abacavir + lamivudine	1 cp/24 h	Non recommandé. Administrer abacavir et lamivudine en respectant les recommandations ci-dessus				

(1) Forme gastro-résistante.

C_{min}/CI est élevé, plus la puissance inhibitrice d'un IP est importante. La mesure des CI en virologie est complexe, puisqu'elle nécessite une culture cellulaire et une transfection virale. À l'heure actuelle, seuls trois laboratoires privés dans le monde commercialisent ces tests, en sachant que les CI sont variables d'un laboratoire à l'autre.

Le quotient inhibiteur génotypique est calculé par le rapport C_{min} /nombre de mutations sur le gène de la protéase du VIH [16] (voir Chapitre 9). Il est facile d'accès et d'interprétation plus simple chez les patients en échec de plusieurs lignes de traitement. Cependant, son intérêt par rapport au génotype viral reste à valider.

Le quotient inhibiteur pourrait être proposé pour intégrer l'exposition aux médicaments antirétroviraux et la susceptibilité de la souche virale comme facteurs prédictifs de la réponse thérapeutique. Cependant, il s'agit encore d'un outil de recherche qui demande à être validé dans le cadre d'essais cliniques.

RAPPELS SUR LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Généralités

Les interactions les plus fréquemment rencontrées concernent les INNTI et les IP, métabolisés par les cytochromes P450 [17-19]. Les IP ont des propriétés inhibitrices

importantes du fait de leur affinité pour le CYP3A. Le nelfinavir est de plus métabolisé par le CYP2C19, ce qui lui confère un profil d'interactions différent des autres IP. La névirapine et l'efavirenz sont des inducteurs enzymatiques. Le ritonavir, le nelfinavir, le lopinavir, l'amprénavir et le tipranavir sont également inducteurs de certaines enzymes du métabolisme et de transporteurs, rendant très complexe la prévision des interactions médicamenteuses chez des malades recevant une multithérapie.

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 enzymatique* : elle est le plus souvent due à une compétition de deux médicaments sur le site de fixation de l'enzyme qui les métabolise, le médicament qui a la plus forte affinité diminuant le métabolisme du médicament associé. La survenue de l'interaction est immédiate, dès que les deux médicaments sont associés. Les conséquences sur la pharmacocinétique du médicament associé sont donc une diminution de sa clairance, une augmentation de ses concentrations plasmatiques et une diminution de la formation de ses métabolites. L'activité thérapeutique du médicament associé est augmentée, ainsi que le risque de survenue d'effets indésirables. Le ritonavir, même à faible dose, est l'un des inhibiteurs le plus puissant du CYP3A ;

– *induction enzymatique* : 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). La capacité de synthèse de ces protéines est maximale en 6 à 10 jours. Les conséquences sur la pharmacocinétique du médicament associé sont donc une augmentation de sa clairance, une diminution de ses concentrations plasmatiques et une augmentation de la formation de métabolites. L'activité d'un médicament associé à un antirétroviral induiteur enzymatique est donc diminuée. Les principaux médicaments inducteurs enzymatiques sont la rifampicine (le plus puissant), la rifabutine, le phénobarbital, la carbamazépine et la phénytoïne et, dans le domaine des antirétroviraux, la névirapine, l'efavirenz, le tipranavir, le ritonavir, le nelfinavir, l'amprénavir et probablement le darunavir.

Interactions entre antirétroviraux

Interactions entre INTI

Les associations d'INTI non recommandées sont regroupées dans le tableau 10-IV. Les interactions n'expliquent pas la moindre efficacité des trithérapies d'INTI par rapport aux trithérapies comportant deux classes d'antirétroviraux (2 INTI + 1 INNTI ou 2 INTI + 1 IP). Une seule interaction pharmacocinétique a été décrite à ce jour : en présence de ténofovir, les concentrations plasmatiques de didanosine augmentent (AUC + 60 p. 100 en moyenne). Le ténofovir, tout comme le ganciclovir, inhibe la purine nucléoside phosphorylase impliquée dans le métabolisme de la didanosine en hypoxanthine [20, 21]. Une diminution de la posologie de didanosine de 400 mg à 250 mg/j pour éviter la survenue d'effets indésirables a été proposée (patients de plus de 60 kg). Cependant, une diminution des CD4 et des échecs virologiques ont été observés chez des patients traités par didanosine + ténofovir + efavirenz pour des raisons non totalement élucidées, mais probablement liées à la puissance virologique non optimale de cette association [22-24]. Une telle association n'est donc pas recommandée.

Tableau 10-IV Associations d'INTI non recommandées

Associations	Commentaires
Zidovudine + stavudine	Antagonisme (même kinase)
Didanosine + stavudine	Toxicité mitochondriale augmentée
Didanosine + ténofovir	Interaction pharmacocinétique et puissance virologique non optimale

Interactions INTI-IP

Compte tenu des profils métaboliques différents, ces interactions sont rares et imprévisibles. Il a été montré récemment que le ténofovir diminue les concentrations d'atazanavir ; le mécanisme exact de cette interaction n'est pas élucidé [25]. À l'inverse, l'atazanavir/r et le lopinavir/r augmentent les concentrations de ténofovir d'environ 30 p. 100, ce qui renforce la nécessité d'une surveillance rénale étroite (B).

Interactions INNTI-IP

Elles sont la conséquence du caractère inducteur des INNTI, qui diminuent les concentrations et donc l'efficacité des IP associés ; seule exception, les concentrations de nelfinavir ne sont pas modifiées par l'efavirenz. L'utilisation des IP/r diminue les conséquences de l'effet inducteur. Les posologies d'IP à utiliser en association aux INNTI n'ont pas toutes été validées. Une mesure des concentrations est recommandée (BIIa).

Interactions entre IP

Place du ritonavir

L'association d'un IP au ritonavir à faible dose est habituelle et permet d'obtenir des concentrations résiduelles supérieures aux Cl_{90} des virus sensibles (ce qui autorise la diminution de la posologie de l'IP) et souvent aux Cl_{90} des virus mutés. Seul le nelfinavir est peu sensible à l'effet inhibiteur du ritonavir. À ce jour, les nouveaux IP sont développés d'emblée associés au ritonavir.

Associations d'IP

Dans certaines situations, le clinicien peut être amené à associer deux IP à une faible dose de ritonavir. Cependant, leur prescription doit être prudente car l'efficacité de certaines de ces associations n'a pas été validée et les interactions ne sont pas toujours prévisibles [26, 27]. Les associations d'IP ayant fait l'objet d'études pharmacocinétiques sont résumées dans le tableau 10-V. La réalisation précoce des dosages et la surveillance rapprochée de l'efficacité virologique sont recommandées (Alla). L'optimisation des concentrations peut s'effectuer soit en augmentant la posologie du ritonavir additionnel (+100 mg/prise), soit en augmentant la posologie de l'IP dont la concentration a été diminuée par l'interaction. Chez les patients en échec virologique, les concentrations mesurées doivent être interprétées en fonction des tests de résistance.

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. [41] et sur le site internet : <http://www.hiv-druginteractions.org>.

Effet des IP sur d'autres médicaments

- L'association d'IP avec des médicaments métabolisés par le CYP3A et à marge thérapeutique étroite doivent être évitées [42] :
 - 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) ;
 - les interactions avec les médicaments utilisés dans la prise en charge des infections opportunistes (rifabutine, antinéoplasiques...) sont discutées dans le chapitre correspondant (*voir Chapitre 13*) ;

Tableau 10-V Interactions entre IP : l'importance de l'interaction est quantifiée par son effet sur la concentration résiduelle.

Associations étudiées Posologie (en mg)	Modifications phar- macinétiques 2 IP + ritonavir versus IP + ritonavir	Commentaires et recommandations	Références
LPV/r + ATV 400/100 ($\times 2/j$) + 300 ($\times 1/j$)	LPV \downarrow 20 p. 100 ATV \leftrightarrow	Posologie inchangée	28, 29
LPV/r + fAPV (ou APV) 400/100 ($\times 2/j$) + 700 (ou 600) ($\times 2/j$)	LPV \downarrow 50 p. 100 APV \downarrow 70 p. 100	LPV/r 400/100 ($\times 2/j$) + fAPV 700 ($\times 2/j$) + RTV 100 mg ($\times 2/j$) ; ou LPV/r 533/133 ($\times 2/j$) + fAPV 1 400 ($\times 2/j$)	30-32
LPV/r + IDV 400/100 ($\times 2/j$) + 400 ($\times 2/j$)	LPV \leftrightarrow IDV \leftrightarrow	Posologie inchangée Surveiller tolérance	33, 34
LPV/r + SQV 400/100 ($\times 2/j$) + 1 000 ($\times 2/j$)	LPV \leftrightarrow SQV \leftrightarrow	Posologie inchangée	35
fAPV + r + ATV 700 ($\times 2/j$) + 100 ($\times 2/j$) + 300 ($\times 1/j$)	APV \leftrightarrow ATV \downarrow 22 p. 100	Posologie inchangée	36, 37
fAPV + r + SQV 700 ($\times 2/j$) + 100 ($\times 2/j$) + 1 000 ($\times 2/j$)	APV \leftrightarrow SQV \downarrow 40 p. 100	Suggestion ritonavir 200 ($\times 2/j$)	38
SQV + r + ATV 1 600 ($\times 1/j$) + 100 ($\times 1/j$) + 300 ($\times 1/j$)	SQV \uparrow 100 p. 100 ATV \leftrightarrow	Suggestion SQV 1 500 ou 2 000 ($\times 1/j$)	39
TPV + r + APV 500 ($\times 2/j$) + 200 ($\times 2/j$) + 600 ($\times 2/j$)	TPV \leftrightarrow APV \downarrow 44-55 p. 100	Associations décon- seillées. En cas d'utilisa- tion, majorer les doses de fAPV (1 400 $\times 2/j$) ou LPV/r (533/133 $\times 2/j$)	40
TPV + r + LPV/r 500 ($\times 2/j$) + 100 ($\times 2/j$) + 400/100 ($\times 2/j$)	TPV \leftrightarrow LPV \downarrow 55-70 p. 100		
TPV + r + SQV 500 ($\times 2/j$) + 200 ($\times 2/j$) + 1 000 ($\times 2/j$)	TPV \leftrightarrow SQV \downarrow 76-82 p. 100	Association non recom- mandée	40

APV : amprénavir ; fAPV : fosamprénavir ; ATV : atazanavir ; IDV : indinavir ; LPV : lopinavir ; r : ritonavir à faible dose ; SQV : saquinavir ; TPV : tipranavir.

– 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, la fluvastatine et la rosuvastatine ;

– l'association d'IP avec certains antipaludéens, tels que la quinine et l'halofantrine, qui sont des substrats du CYP3A, est à éviter [43]. La prescription de quinine chez ces patients sera réalisée sous surveillance de l'ECG (BII). Bien que la méfloquine soit métabolisée par le CYP3A, il ne semble pas y avoir d'interaction cliniquement significative avec le ritonavir [44] ;

– le suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus ou de la ciclosporine sera renforcé chez les patients transplantés infectés par le VIH.

- L'effet inducteur de certains IP diminue les concentrations d'éthinyloestradiol (risque d'effet contraceptif diminué avec les pilules faiblement dosées) et de la méthadone (risque de syndrome de sevrage).

- L'absorption de l'atazanavir en présence d'anti-acide est diminuée chez certains patients. L'association d'atazanavir et d'inhibiteur de la pompe à protons (IPP) n'est pas recommandée ; la prise d'atazanavir et d'anti-H₂ ou de gel d'hydroxyde d'aluminium et de magnésium doit être décalée dans le temps (BIIb).

Effet de certains médicaments sur les IP

L'administration de rifampicine est contre-indiquée avec les IP (voir Chapitre 13). Les associations avec la rifabutine ou les anti-épileptiques justifient un suivi thérapeutique pharmacologique.

INDICATIONS DES DOSAGES PLASMATIQUES D'ANTIRÉTROVIRAUX

Le suivi thérapeutique pharmacologique (*therapeutic drug monitoring* ou TDM des Anglo-Saxons) ou « dosage plasmatique des médicaments » a été proposé pour adapter la posologie des médicaments pour lesquels la relation concentration/effet (thérapeutique ou toxique) est meilleure que la relation dose/effet. En effet, la variabilité des concentrations obtenues pour une même posologie expose au risque d'activité sous-optimale et d'effets indésirables. Un certain nombre d'arguments plaident en faveur d'une utilisation du suivi thérapeutique pharmacologique pour individualiser et optimiser la posologie de certains antirétroviraux. Le rationnel en a été développé dans des revues générales récentes [45, 46].

Les dosages sont, à l'heure actuelle, indiqués pour les INNTI et les IP, dans certaines situations [47, 48]. Toute adaptation posologique doit être évaluée par un contrôle des concentrations 15 jours à 1 mois plus tard, et par un suivi virologique rapproché en cas de diminution de dose.

Indications

Initiation du traitement

La réalisation d'un dosage précoce (entre J15 et M1) est recommandée (BIII) dans un certain nombre de situations dans l'objectif d'adapter la posologie pour optimiser la réponse virologique et diminuer la toxicité :

- en cas d'interaction médicamenteuse attendue entre IP et INNTI et dans les multithérapies complexes comportant plusieurs IP avec ou sans INNTI ;
- chez les malades co-infectés par le VHC ou le VHB, même en l'absence d'élévation des transaminases et chez le patient atteint d'une insuffisance hépatique ;
- chez les patients ayant des poids extrêmes ;
- chez la femme enceinte dans certaines situations : en particulier lors de l'initiation du traitement pendant la grossesse (dosage des IP à S30-S32) et lors d'échec thérapeutique (voir Chapitre 6) ;
- en cas d'infection opportuniste traitée par des molécules avec lesquelles des interactions sont prévisibles ;
- en cas de malabsorption.

Échecs

La réalisation de dosages est recommandée en cas d'échec virologique précoce lorsque la réduction de la charge virale est insuffisante (interactions, variabilité, observance...) ou lors d'un rebond virologique après obtention d'une charge virale indétectable (AII). Une augmentation rapide de la posologie de l'IP pourrait permettre de renforcer l'efficacité antivirale sans changer le traitement par le biais d'une augmentation de la concentration plasmatique (voir Chapitre 4).

En cas d'échec virologique durable, la réalisation d'un dosage pourrait également faire envisager une augmentation de la posologie afin d'atteindre une concentration résiduelle plus élevée et d'augmenter le quotient inhibiteur (BIII). Les risques accrus d'intolérance ou de toxicité après augmentation des doses doivent être évalués et discutés avec le patient.

Toxicité

La réalisation d'un dosage est préconisée devant une toxicité dose-dépendante (par exemple, troubles neuropsychiques et efavirenz, cytolise hépatique et IP) (BII). On ne sait pas si des concentrations élevées sont susceptibles d'augmenter la fréquence des complications métaboliques à long terme [49]. Toutefois, les risques de diminution d'activité antivirale après réduction de dose doivent être considérés.

Réalisation des prélèvements

La mesure de la concentration résiduelle (par extension appelée C_{\min}) est la plus simple à réaliser et la plus facile à interpréter.

Le prélèvement sanguin sera effectué le matin avant la prise, en respectant les horaires par rapport à l'intervalle habituel entre deux prises. Un prélèvement au moment du « pic » de concentration (voisin de la C_{\max}) pourra être effectué en plus de la C_{\min} , lors de difficultés de diagnostic entre malabsorption et problème d'adhésion. Un dosage non programmé pour contrôler l'adhésion peut être réalisé, avec l'accord du patient, au moment de la consultation, quel que soit l'horaire de la dernière prise. La posologie des médicaments antirétroviraux, l'heure et la date de la dernière prise et l'heure et la date du prélèvement doivent obligatoirement accompagner le prélèvement pour assurer la meilleure interprétation. L'interprétation sera fonction de la demi-vie de la molécule et de l'heure de la dernière prise.

En début de traitement, les prélèvements doivent être réalisés à l'état d'équilibre, entre J15 et M1 pour les IP et l'efavirenz et à M1 pour la névirapine. Lorsque la posologie d'un antirétroviral a été augmentée ou diminuée au vu des 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 après.

Dosage et contrôle de qualité

Le délai de rendu des résultats doit être compatible avec une adaptation des posologies à la consultation suivante : un délai maximal de rendu de 15 jours est recommandé.

Les dosages des INNTI et IP sont réalisés dans le plasma (ou à défaut dans le sérum) par des techniques chromatographiques (chromatographie liquide haute performance, CLHP) et sont codifiés B120 à la nomenclature des actes de biologie pris en charge par les caisses d'Assurance maladie.

La mise au point et la validation d'une technique de dosage nécessite deux prérequis indispensables :

- la fourniture de principe actif pur par les industriels. Ces produits sont fournis à titre gracieux sous formes chimiques diverses (« base » ou « sel »), pouvant d'ailleurs varier d'un lot à l'autre ;

- la participation à un contrôle de qualité externe.

Le dosage intracellulaire des métabolites phosphorylés des INTI est disponible dans un laboratoire à visée de recherche [50]. L'intérêt clinique de ces dosages n'est pas aujourd'hui démontré.

Limites et conditions d'interprétation

Deux études récemment publiées réalisées chez des patients en succès thérapeutique ont montré que la variabilité intra-individuelle des concentrations des IP était importante [51, 52]. Il faut également rappeler que la fluctuation des concentrations en cas d'oubli ou de décalage de prises sera d'autant plus importante que la demi-vie du médicament est courte par rapport à l'intervalle de temps entre deux prises. Ces résultats ne remettent pas en cause l'intérêt de la mesure des concentrations dans les situations précédemment citées, mais relativisent leur intérêt chez les patients dont la charge virale est indétectable.

Tableau 10-VI Zone de concentrations plasmatiques résiduelles des INNTI et des IP, habituellement efficaces sur les virus sensibles, et bien tolérées. Tous les IP, sauf le nelfinavir, sont utilisés avec une faible dose de ritonavir

Médicament	Concentrations plasmatiques résiduelles (ng/ml)
Amprénavir	800-3 000
Atazanavir	200-1 000
Indinavir	150-800
Lopinavir/r	3 000-8 000 (concentration lopinavir)
Nelfinavir	1 000-4 000
Saquinavir	200-4 000
Efavirenz	1 000-4 000
Névirapine	4 000-8 000

Le tableau 10-VI résume les zones de concentrations efficaces généralement admises pour des patients infectés par une souche de virus sauvage. Ces concentrations ont été déterminées à partir des concentrations mesurées dans les essais cliniques aux posologies recommandées [25, 36, 51, 53, 54]. En l'absence de données, il n'est pas possible de proposer une « marge thérapeutique » pour le tipranavir ; la concentration résiduelle moyenne mesurée chez des patients recevant la posologie de 500/200 mg deux fois par jour est d'environ 25 µg/ml (41 µM).

L'interprétation des dosages plasmatiques, en particulier dans les situations difficiles, sera réalisée au cours d'une réunion pluridisciplinaire associant cliniciens, virologues et pharmacologues.

Points forts

- Les inhibiteurs de protéase sont potentialisés par une faible dose de ritonavir (IP/r), ce qui permet d'en améliorer les caractéristiques pharmacocinétiques et d'obtenir des concentrations résiduelles très supérieures aux Cl_{90} des virus sensibles.
- L'association d'un IP avec des médicaments métabolisés par le CYP3A et à marge thérapeutique étroite doit être évitée.
- Seules certaines statines peuvent être associées aux IP ; la simvastatine et l'atorvastatine sont contre-indiquées.
- L'effet inducteur des IP/r diminue les concentrations de méthadone.

Le groupe d'expert recommande :

- de mesurer les concentrations résiduelles plasmatiques des IP et/ou des INNTI dans les situations suivantes : échec (AI), interactions médicamenteuses (AI), insuffisance hépatique ou co-infection par le VHC ou le VHB (AI), enfant (AI), femme enceinte (BIII). L'interprétation des dosages plasmatiques doit se faire dans le cadre d'une réunion pluridisciplinaire associant au moins cliniciens, virologues et pharmacologues ;
- de contrôler rapidement l'effet des adaptations posologiques sur les concentrations plasmatiques des antirétroviraux et sur la charge virale (A) ;
- d'encourager l'évaluation des relations entre les paramètres pharmacologiques et l'efficacité et la tolérance pour les nouvelles associations thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

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. MIZUTANI T. PM frequencies of major CYPs in Asians and Caucasians. *Drug Metab Rev*, 2003, 35 : 99-106.
4. FELLAY J, MARZOLINI C, MEADE ER et al. Response to antiretroviral treatment in HIV-1 infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1 : a pharmacogenetic study. *Lancet*, 2002, 359 : 30-36.
5. HAAS DW, WU H, LI H et al. MDR1 gene polymorphism and phase 1 viral decay during HIV-1 infection. *J AIDS*, 2003, 34 : 295-298.
6. VERSTUYFT C, MARCELLIN F, MORAND-JOUBERT L et al. Absence of association between MDR1 genetic polymorphisms, indinavir pharmacokinetics and response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2005, 19 : 2127-2131.
7. HAAS DW, RIBAUDO HJ, KIM RB et al. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects : an Adult AIDS Clinical Trials Group study. *AIDS*, 2004, 18 : 2391-2400.
8. RIBAUDO HJ, HAAS DW, TIERNEY C et al. Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure after treatment discontinuation : an Adult AIDS Clinical Trials Group Study. *Clin Infect Dis*, 2006, 42 : 401-407.
9. ROTGER M, TAFFE P, BLEIBER G et al. Gilbert syndrome and the development of antiretroviral therapy-associated hyperbilirubinemia. *J Infect Dis*, 2005, 192 : 1381-1386.
10. MARTIN AM, NOLAN D, GAUDIERI S et al. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101 : 4180-4185.
11. 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, 3 (19) : 97-99.
12. MIROCHNICK M, CAPPARELLI E. Pharmacokinetics of antiretrovirals in pregnant women. *Clin Pharmacokinet*, 2004, 43 : 1071-1087.
13. SALMON-CERON D, SOGNI P, SPIRIDON G et al. [Antiretroviral agents in HIV-infected patients with cirrhosis] *Presse Méd*, 2005, 34 (Suppl. 10) : S45-S52.
14. WYLES DL, GERBER JG. Antiretroviral drug pharmacokinetics in hepatitis with hepatic dysfunction. *Clin Infect Dis*, 2005, 40 : 174-181.
15. MORSE GD, CATANZARO LM, ACOSTA EP. Clinical pharmacodynamics of HIV-1 protease inhibitors : use of inhibitory quotients to optimise pharmacotherapy. *Lancet Infect Dis*, 2006, 6 : 215-225.
16. MARCELIN AG, LAMOTTE C, DELAUGERRE C et al. Genotypic inhibitory quotient as predictor of virological response to ritonavir-amprenavir in human immunodeficiency virus type-1 protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47 : 594-600.
17. DRESSER GK, SPENCE JD, BAILEY DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 inhibition. *Clin Pharmacokinet*, 2000, 38 : 41-57.
18. BOFFITO M, ACOSTA E, BURGER D et al. Therapeutic drug monitoring and drug-drug interactions involving antiretroviral drugs. *Antivir Ther*, 2005, 10 : 469-477.
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. KAUL S, BASSI K, DAMLE B et al. Pharmacokinetic (PK) evaluation of the combination of atazanavir (ATV), enteric coated didanosine (ddI-EC), and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for a once-daily antiretroviral regimen. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 14-17, 2003, Chicago.
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. MAITLAND D, MOYLE G, HAND J et al. Early virologic failure in HIV-1 infected subjects on didanosine/tenofovir/efavirenz : 12-week results from a randomized trial. *AIDS*, 2005, 19 : 1183-1188.
24. BARREIRO P, SORIANO V. Suboptimal CD4 gains in HIV-infected patients receiving didanosine plus tenofovir. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 57 : 806-809.

25. TABURET AM, PIKETTY C, CHAZALLON C et al. Interactions between atazanavir/ritonavir and tenofovir in heavily pretreated HIV-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48 : 2091-2096.
26. BOFFITO M, MAITLAND D, SAMARASINGHE Y et al. The pharmacokinetics of HIV protease inhibitor combinations. *Curr Opin Infect Dis*, 2005, 18 : 1-7.
27. BOFFITO M, MAITLAND D, POZNIAK A. Practical perspectives on the use of tipranavir in combination with other medications : lessons learned from pharmacokinetic studies. *J Clin Pharmacol*, 2006, 46 : 130-139.
28. COLOMBO S, BUCLIN T, FRANC C et al. Ritonavir-boosted atazanavir-lopinavir combination : a pharmacokinetic interaction study of total, unbound plasma and cellular exposures. *Antivir Ther*, 2006, 11 : 53-62.
29. RIBERA E, AZUAJE C, LOPEZ RM et al. Atazanavir and lopinavir/ritonavir : pharmacokinetics, safety and efficacy of a promising double-boosted protease inhibitor regimen. *AIDS*, 2006, 20 : 1131-1139.
30. TABURET AM, RAGUIN G, LE TIEC C et al. Interactions between amprenavir and the lopinavir/ritonavir combination in heavily pretreated HIV-infected patients. *Clin Pharmacol Ther*, 2004, 75 : 310-323.
31. RAGUIN G, CHÈNE G, MORAND-JOUBERT L et al. Salvage therapy with amprenavir, lopinavir/ritonavir ± an additional ritonavir boost in HIV-infected patients in virologic failure. *Antivir Ther*, 2004, 9 : 615-625.
32. KASHUBA AD, TIERNEY C, DOWNEY GF et al. Combining fosamprenavir with lopinavir/ritonavir substantially reduces amprenavir and lopinavir exposure : ACTG protocol A5143 results. *AIDS*, 2005, 19 : 145-152.
33. ISAAC A, TAYLOR S, CANE P et al. Lopinavir/ritonavir combined with twice-daily 400 mg indinavir : pharmacokinetics and pharmacodynamics in blood, CSF and semen. *J Antimicrob Chemother*, 2004, 54 : 498-502.
34. ANTONIOU T, TSENG AL, VAN HEESWIJK RP et al. Steady-state pharmacokinetics and tolerability of indinavir-lopinavir/r combination therapy in antiretroviral-experienced patients. *Ther Drug Monit*, 2005, 27 : 779-781.
35. STEPHAN C, HENTIG N, KOURBETI I et al. Saquinavir drug exposure is not impaired by the boosted double protease inhibitor combination of lopinavir/ritonavir. *AIDS*, 2004, 18 : 503-508.
36. WIRE MB, SHELTON MJ, STUDENBERG S. Fosamprenavir : clinical pharmacokinetics and drug interactions of the amprenavir prodrug. *Clin Pharmacokinet*, 2006, 45 : 137-168.
37. KHANLOU H, BHATTI L, FARTHING C. Interaction between atazanavir and fosamprenavir in the treatment of HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006, 41 : 124-125.
38. BOFFITO M, DICKINSON L, HILL A et al. Steady-State pharmacokinetics of saquinavir hard-gel/ritonavir/fosamprenavir in HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004, 37 : 1376-1384.
39. BOFFITO M, KUROWSKI M, KRUSE G et al. Atazanavir enhances saquinavir hard-gel concentrations in a ritonavir-boosted once-daily regimen. *AIDS*, 2004, 18 : 1291-127.
40. LEITH J, WALMSLEY S, KATLAMA C et al. Pharmacokinetics and safety of tipranavir/ritonavir (TPV/r) alone or in combination with saquinavir (SQV), amprenavir (APV), or lopinavir : interim analysis of BI1182.51. 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Rome 2004, #34.
41. DARIOSECQ JM, TABURET AM, GIRARD PM. Infection VIH. Mémento thérapeutique 2005. Paris, Doin, 2005.
42. 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.
43. KHOO S, BACK D, WINSTANLEY P. The potential for interactions between antimalarial and antiretroviral drugs. *AIDS*, 2005, 19 : 995-1005.
44. KHALIQ Y, GALIANO K, TISDALE C et al. Pharmacokinetic interaction between mefloquine and ritonavir in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 2001, 51 : 591-600.
45. AARNOUTSE RE, SCHAPIRO JM, BOUCHER CAB et al. Therapeutic drug monitoring : an aid to optimising response to antiretroviral drugs ? *Drugs*, 2003, 63 : 741-753.
46. KAPPELHOFF BS, CROMMENTUYN KM, DE MAAT MM et al. Practical guidelines to interpret plasma concentrations of antiretroviral drugs. *Clin Pharmacokinet*, 2004, 43 : 845-853.
47. BACK D, GATTI G, FLETCHER C et al. Therapeutic drug monitoring in HIV-infection : current status and future directions. *AIDS*, 2002, 16 : S5-S37.
48. 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.

49. GUTIEREZ F, PADILLA S, NAVARRO A et al. Lopinavir plasma concentrations and changes in lipid levels during salvage therapy with lopinavir/ritonavir-containing regimen. *J AIDS*, 2003, 33 : 594-600
50. BECHER F, LANDMAN R, MBOUP S et al. Monitoring of didanosine and stavudine intracellular triphosphorylated anabolite concentrations in HIV-infected patients. *AIDS*, 2004, 18 : 181-187.
51. GOUJARD C, LEGRAND M, PANHARD X et al. High variability of indinavir and nelfinavir pharmacokinetics in HIV-infected patients with a sustained virological response on highly active antiretroviral therapy. *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44 : 1267-1278.
52. 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.
53. GONZALEZ DE REQUENA D, BONORA S et al. Nevirapine plasma exposure affects both durability of viral suppression and selection of nevirapine primary resistance mutations in a clinical setting. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49 : 3966-3969.
54. MARZOLINI C, TELENTI A, DECOSTERD LA et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS*, 2001, 15 : 71-75.

Co-infections par le VIH et les virus des hépatites

Les co-infections VIH-VHC et VIH-VHB/VHD sont devenues des facteurs importants de co-morbidité et de mortalité en raison de l'augmentation de la durée de vie des personnes traitées pour le VIH. La principale difficulté est d'intégrer, au sein d'une stratégie thérapeutique globale, les traitements anti-VIH, d'une part, et anti-VHC ou anti-VHB, d'autre part.

Une prise en charge pluridisciplinaire (médecin VIH, hépatologue, alcoologue, addictologue, psychiatre, réseaux de soins, associations, etc.) est indispensable pour pouvoir prendre en compte de manière optimale ces co-infections, en conservant la qualité de vie des personnes concernées. L'évaluation de l'hépatite par les hépatologues doit être la plus précoce possible.

Si une guérison peut être envisagée dans l'infection par le VHC, l'objectif thérapeutique pour le VHB est d'obtenir une suspension de la réPLICATION virale B. Cependant, la régression de la fibrose et la prévention des complications de la cirrhose (dont la survenue d'un carcinome hépatocellulaire) constituent aussi un objectif du traitement pouvant en eux-mêmes justifier d'une initiation ou de la poursuite d'un traitement dirigé contre le virus hépatotrope [1].

CO-INFECTION VIH-VHC

Épidémiologie

La séroprévalence de l'infection par le VHC chez les patients infectés par le VIH a été estimée en France à 24,3 p. 100 en 2004 [2]. Cette prévalence varie beaucoup en fonction des études réalisées et surtout des modes de transmission des infections virales, allant de moins de 10 p. 100 chez les homo- ou bisexuels jusqu'à plus de 90 p. 100 chez les usagers de drogues injectables. Bien que l'infection par le VHC ne soit transmise sexuellement que dans moins de 1 p. 100 des cas parmi les couples « stables », de plus en plus de cas de transmission sexuelle sont rapportés parmi les homosexuels masculins, en général porteurs du VIH ou lors de transmission simultanée VIH-VHC à l'occasion de pratiques sexuelles traumatisantes non protégées. Ceci doit conduire à renforcer les messages de prévention.

Bien que les lésions hépatiques induites par l'infection chronique par le VHC soient actuellement une cause importante de mortalité et de morbidité chez les patients infectés par le VIH, seulement 58 p. 100 des patients co-infectés ont eu en 2004 une évaluation de l'activité inflammatoire et de la fibrose hépatique et près de la moitié de ces patients évalués ont reçu un traitement [2].

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 mère-enfant (de 3 à 20 p. 100) et de transmission sexuelle (de 0 à 3 p. 100) du VHC par rapport à la mono-infection VHC et, d'autre part, une diminution de la guérison spontanée après une hépatite aiguë C [3].

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 fibro-sante cholestastique. Le taux de cirrhose est multiplié par un facteur 2 à 5 et le délai d'apparition de celle-ci est deux fois plus court (7 à 14 ans). Les facteurs de risque de détérioration histologique ne sont pas clairement identifiés. Cependant, un taux de CD4 inférieur à 200/mm³ est un facteur indépendant associé à une progression plus rapide de la maladie VHC dans la plupart des études [2]. En revanche, les relations entre la charge virale VIH, le taux de CD4 et la charge virale VHC sont imprécises. Avant traitement, il n'y pas de corrélation entre la charge virale VIH et la charge virale VHC, dont l'augmentation n'a été observée qu'après une chute importante du taux de CD4. Par ailleurs, il est important de retenir que la charge virale VHC n'est pas corrélée à la progression de la maladie virale C.

Les sujets co-infectés ont par ailleurs d'autres facteurs d'aggravation de la fibrose comme une surconsommation d'alcool, une stéatose plus fréquente d'origine souvent complexe (métabolique, virale C, médicamenteuse) et une toxicité hépatique plus fréquente des antirétroviraux. Ces co-facteurs expliquent que, dans cette population, le VHC puisse être responsable d'un tiers des décès observés [4].

Influence du VHC sur l'histoire naturelle du VIH

Bien que les résultats des études publiées soient contradictoires, il ne semble pas y avoir de retentissement de l'infection par le VHC sur l'évolution de la maladie VIH, que ce soit en termes de progression de la maladie VIH, de restauration immunitaire sous multithérapie ou de mortalité [5-13].

Diagnostic et bilan de l'infection par le VHC

Diagnostic biologique et virologique

Toute personne porteuse d'une infection par le VIH doit bénéficier d'une recherche d'anticorps anti-VHC par un test ELISA de dernière génération. Il est également très important de contrôler le statut sérologique des patients uniquement évalués par les tests ELISA de première génération (1990-1991) et de maintenir une surveillance sérologique régulière, au moins annuelle, chez les sujets négatifs dont l'exposition au risque persiste.

Au cours de l'hépatite aiguë C, les anticorps anti-VHC ne sont détectables que 3 à 8 semaines après l'infection.

La recherche d'une réPLICATION virale C par les tests de charge virale les plus sensibles 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 inexplicable des transaminases chez des sujets exposés au risque VHC. Plusieurs techniques de détermination de la virémie qualitative et quantitative sont disponibles. Les techniques récentes fondées sur des techniques de PCR en temps réel ou de TMA (*transcription mediated amplification*) doivent être privilégiées pour étudier la réPLICATION virale, car elles présentent la meilleure sensibilité [14]. Les résultats doivent être exprimés en UI /ml et en log d'UI/ml.

Au cours du traitement de l'hépatite virale C, l'utilisation des techniques de PCR en temps réel est recommandée car elles offrent une très bonne sensibilité. L'utilisation de la même technique pour suivre l'efficacité des traitements au cours du temps est recommandée en raison de la variabilité de quantification entre les différentes techniques commercialisées [15]. 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 de la région 5' non codante du génome viral ou de l'amplification de la région NS5b. Les techniques de sérotypage, plus simples mais moins précises, sont déconseillées chez les patients infectés par le VIH du fait d'une moindre sensibilité [16].

Chez tout patient infecté par le VHC, il est recommandé de déterminer le génotype du VHC et d'apprécier la virémie VHC par les méthodes les plus sensibles qui sont à la fois quantitative et qualitative (Alla). La détermination du génotype du VHC et la quantification de la virémie plasmatique fournissent des éléments d'information indispensables pour prédir l'efficacité du traitement, mais ne renseignent pas sur la gravité de l'atteinte hépatique.

Évaluation de l'atteinte hépatique

Elle guide et conditionne l'attitude thérapeutique et la surveillance du patient. Elle comprend habituellement un premier bilan qui comporte au minimum les éléments suivants :

- ASAT, ALAT, γ -GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée, albuminémie ;
- numération-formule sanguine, plaquettes ;
- taux de prothrombine (+ facteur V si traitement par antivitamine K ou diminution du TP) ;
- ARN VHC (techniques de PCR ou TMA) ;
- génotype VHC ;
- anticorps anti-HBc, Ag HBs, anticorps anti-HBs ;
- sérologie de l'hépatite A (anticorps anti-VHA IgG) ;
- α -fétoprotéine (si suspicion de cirrhose) ;
- échographie abdominale.

Il est important de souligner qu'un bilan normal n'exclut pas l'existence de lésions parfois sévères.

Si ce premier bilan ne montre pas de signes évidents en faveur de lésions de cirrhose, une évaluation des lésions histologiques doit être réalisée. Le but de cette évaluation est double :

- discuter l'indication thérapeutique. Cependant, si l'indication thérapeutique est posée d'emblée (par exemple, si le patient est infecté par un génotype 2 ou 3, ou s'il existe des manifestations extrahépatiques...) ou rejetée d'emblée (en raison d'une contre-indication absolue), cette évaluation aura moins d'utilité ;
- diagnostiquer une fibrose sévère ou une cirrhose, qui nécessitent une prise en charge et une surveillance spécifique.

L'évaluation de l'atteinte hépatique peut se faire par ponction-biopsie hépatique ou par des techniques non invasives.

Ponction-biopsie hépatique (PBH)

La PBH est réalisée au cours d'une brève hospitalisation, parfois en hôpital de jour dans certaines conditions (voie transpariéale, absence de complication immédiate, résidence à moins de 30 minutes d'un centre hospitalier, retour à domicile accompagné, présence d'un tiers à domicile, bonne compréhension du patient des complications possibles...).

Elle est réalisée le plus souvent par voie transpariéale, après repérage échographique, mais toujours sous échographie en présence de nodule(s), d'angiome ou d'obstacle anatomique, ou par voie transjugulaire en cas de troubles de la coagulation. Une sédation appropriée, voire une anesthésie générale rapide augmentent substantiellement le confort du geste et son acceptation par le patient.

La réalisation d'une PBH est associée à des complications chez 1 à 5 p. 100 des patients et à une mortalité variant entre 1/1 000 à 1/10 000 [17]. De plus, la PBH a deux limites importantes que sont l'erreur d'échantillonnage et la variabilité interobservateur. La PBH est habituellement interprétée à l'aide d'un score semi-quantitatif d'activité nécrotico-inflammatoire et de fibrose, le plus utilisé étant le score METAVIR composé de quatre grades d'activité et de cinq stades de fibrose. Le score de Knodell est de moins en moins utilisé et le score d'Ishak, qui comprend sept stades de fibrose, est surtout utilisé dans les pays anglo-saxons (Tableau 11-I).

Tableau 11-I Classifications METAVIR et Ishak et indications thérapeutiques (cases grises)

Grade de fibrose			Grade d'activité (nécrose)			
	METAVIR	Ishak	Nulle	Minime	Modérée	Sévère
Pas de fibrose	F0	F0	A0	A1	A2	A3
Fibrose portale	F1	F1/F2	A0	A1	A2	A3
Quelques septa	F2	F3	A0	A1	A2	A3
Nombreux septa	F3	F4	A0	A1	A2	A3
Cirrhose	F4	F5/F6	A0	A1	A2	A3

La PBH n'est pas un préalable au traitement. Son indication est aussi à nuancer en fonction de la volonté du patient qui peut suffire, dans certains cas, à indiquer le traitement (en particulier chez les femmes co-infectées avant le début d'une grossesse pour éviter la transmission mère-enfant du VHC).

En dehors des lésions de sévérité d'hépatite chronique, la PBH permet également de rechercher des étiologies associées :

- en particulier une stéatose avec parfois des lésions de stéato-hépatite (dues au VHC lui-même et/ou favorisées dans ce contexte par les dyslipidémies ou le surpoids) ou liée aux traitements antirétroviraux ;
- une toxicité médicamenteuse (en particulier des lésions de cytopathie mitochondriale) ;
- des lésions secondaires à la prise d'alcool ou de drogues ;
- des atypies cellulaires en faveur d'une tumeur maligne à type de 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).

Autres méthodes d'évaluation de la fibrose

Chez environ la moitié des patients mono-infectés par le VHC, les tests non invasifs de fibrose (élastométrie et tests biochimiques) apportent des informations comparables à la PBH en termes de grade d'activité et de stade de fibrose et permettent d'éviter celle-ci.

Plusieurs scores biochimiques directs ou indirects de fibrose ont été étudiés chez les patients co-infectés [18,19] (voir Annexe 1). Ces scores permettent de différencier les

patients ayant une fibrose nulle ou minime, des patients ayant une fibrose modérée à sévère. Des études de validation indépendante de ces tests sont en cours.

Les résultats des tests biochimiques doivent être analysés avec précision dans une démarche de cohérence. Des déviations marquées d'un seul marqueur (hyperbilirubinémie constitutionnelle ou médicamenteuse, hémolyse quelle qu'en soit la cause, syndrome inflammatoire) peuvent conduire à une mauvaise interprétation du test. Enfin, ces tests n'ont aucune valeur en cas d'hépatite aiguë ou de cytolysé médicamenteuse importante ou d'augmentation importante des γ -GT liée aux traitements. D'autres tests ou scores sont actuellement en développement. L'élastométrie ultrasonore impulsionnelle (Fibroscan[®]) est une technique non invasive qui permet de mesurer de manière objective, quantitativement et indépendamment de l'opérateur, la dureté du foie qui est corrélée au degré de fibrose hépatique. Plusieurs études montrent une performance diagnostique qui varie entre 80 et 97 p. 100 pour la détermination des différents degrés de fibrose. Cette méthode permet aussi de suivre la progression de la maladie hépatique au stade de cirrhose. Cette technique a été évaluée chez les patients co-infectés [20].

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, et sous réserve de validation de ces tests chez les patients co-infectés, on peut proposer en première intention de réaliser un ou plusieurs marqueurs biochimiques et si possible une élastométrie (BIIa). En cas de concordance, la biopsie hépatique est inutile. En revanche, une biopsie hépatique doit être envisagée dès lors que son résultat peut influer sur la décision thérapeutique (AIII), s'il existe une discordance entre les tests ou avec l'élastométrie (AIII), s'il existe un doute sur une co-morbidité associée ou si les tests sont ininterprétables (BIIa). Des études doivent être réalisées pour mieux évaluer cette stratégie chez les patients co-infectés (AIII).

Cependant, l'absence de prise en charge par l'Assurance maladie de certains tests biologiques (notamment le Fibrotest[®]) et l'absence de codification de l'élastométrie, renforcées par une grande disparité géographique d'accès à ces méthodes, constituent un obstacle aux soins pour certains patients et imposent qu'elles soient rapidement évaluées par les autorités de santé.

Manifestations extrahépatiques du VHC chez les patients co-infectés

Les manifestations cliniques de vascularites cryoglobulinémiques chez les patients co-infectés par le VIH-VHC ne diffèrent pas de celles retrouvées chez les patients mono-infectés par le VHC.

Bien que rares, les vascularites cryoglobulinémiques représentent la plus sévère des atteintes extrahépatiques chez les patients co-infectés. Les manifestations cliniques principales sont une neuropathie périphérique distale, sensitive ou sensitivomotrice, des lésions cutanées à type de purpura et/ou d'ulcères récidivants, une glomérulonéphrite membrano-proliférative et des arthralgies. La cryoglobulinémie est mixte de type II, le plus souvent avec un composant monoclonal IgM-κ, avec une activité rhumatoïde. D'autres anomalies biologiques sont fréquentes chez les patients co-infectés, mais sans impact clinique authentifié : anticorps antinucléaires, anticorps anticardiolipine, thrombopénie. Il n'y a pas, en dehors d'un contexte clinique particulier, de nécessité à rechercher de telles anomalies biologiques (BIII). Le traitement antirétroviral n'a pas d'efficacité sur les manifestations extrahépatiques de la vascularite cryoglobulinémique. En revanche, un traitement anti-VHC efficace, avec une réponse virologique prolongée, permet une réponse clinique complète de la vascularite.

Les données récentes laissent penser qu'une grande partie des vascularites « associées à l'infection par le VIH » sont en fait en rapport avec une co-infection par le VHC. Le rôle de l'immunité cellulaire dans la pathogénie des vascularites cryoglobulinémiques est suggéré par des taux de lymphocytes CD4 supérieurs à 250/mm³ lors du développement de ces vascularites chez les patients co-infectés.

En pratique, devant l'existence de manifestations cliniques extrahépatiques du VHC, il convient de rechercher une cryoglobulinémie et de doser le C3, le C4, le CH50 et les anticorps antinucléaires et anticardiolipine. En dehors de ce contexte, aucun de ces examens n'est nécessaire (AIII). Devant l'existence d'une vascularite symptomatique, le traitement de l'hépatite virale C est nécessaire, quel que soit le stade de fibrose (BIIa).

Conséquences de l'infection à VHC sur le traitement antirétroviral

Impact du VHC sur les traitements antirétroviraux

Parmi les différentes classes d'antirétroviraux, les INNTI et les IP sont essentiellement métabolisés par le foie (via les cytochromes), contrairement aux INTI, à l'exception de l'abacavir qui est également métabolisé au niveau hépatique. Les INNTI et les IP peuvent voir leurs propriétés pharmacologiques significativement modifiées en cas de cirrhose, avec des conséquences potentielles en termes d'efficacité antirétrovirale, mais aussi de toxicité. Dans la plupart des cas, les adaptations posologiques chez les patients cirrhotiques ne sont pas définies *a priori* dans les RCP de ces antirétroviraux, et les contre-indications peuvent être liées à un risque accru d'hépatotoxicité et/ou à une insuffisance de données, en particulier pour les molécules les plus récentes (Tableau 11-II).

Tableau 11-II Antirétroviraux et cirrhose (d'après Salmon-Céron D et al. Presse Méd, 2005)

	Cirrhose		
	Child A	Child B	Child C
Abacavir	300 mg × 2	À éviter	Contre-indiqué ⁽¹⁾
Atazanavir/r	STP	Contre-indiqué ⁽¹⁾	Contre-indiqué ⁽¹⁾
Efavirenz	600 mg/j, STP	STP	Contre-indiqué ⁽¹⁾
Fosamprénavir/r	STP	STP	Contre-indiqué ⁽¹⁾
Nelfinavir	750 mg × 2/j ⁽²⁾ , STP	STP	STP
Névirapine	200 mg × 2, STP	STP	Contre-indiqué ⁽¹⁾
Lopinavir/r	400/100 mg × 2/j	STP	Contre-indiqué ⁽¹⁾
Saquinavir/r	1 000/100 × 2/j	STP	Contre-indiqué ⁽¹⁾
Tipranavir/r	STP	Contre-indiqué ⁽¹⁾	Contre-indiqué ⁽¹⁾

(1) Sous réserve de l'absence d'alternatives thérapeutiques.

(2) Réduction de dose de 30 p. 100 (non cirrhotique) à 50 p. 100 (cirrhotique).

STP : suivi thérapeutique pharmacologique.

Une hépatotoxicité sous traitement antirétroviral survient chez 2 à 20 p. 100 des patients co-infectés en fonction des études. Les patients présentant une hépatite chronique C ont un risque plus élevé d'hépatotoxicité médicamenteuse. Si le nelfinavir apparaît comme moins à risque au sein de la classe des IP, l'utilisation d'un IP/r ne semble pas augmenter le risque de survenue d'une hépatotoxicité par rapport à l'IP seul. Ce risque semble plus élevé avec le tipranavir chez les patients mono-infectés par le VIH. En l'absence d'études disponibles chez les patients co-infectés par le VIH-VHC, il convient d'être prudent lors de l'utilisation de cette molécule dans cette population (AIII).

Le risque d'hépatotoxicité chez les patients co-infectés est lié aux modifications pharmacologiques déjà évoquées, mais aussi à un déterminisme immuno-allergique, à une

toxicité directe, à une restauration immunitaire et/ou à une stéato-hépatite (syndrome métabolique et/ou cytopathie mitochondriale dus au traitement antirétroviral, ou VHC de génotype 3).

Impact des traitements antirétroviraux sur l'hépatite virale C

L'instauration d'une multithérapie antirétrovirale a le plus souvent un effet bénéfique sur l'évolution de la maladie hépatique C. Il n'existe cependant pas d'argument définitif en faveur de l'utilisation d'une molécule ou d'une classe antirétrovirale par rapport à une autre, même si ce point reste débattu.

Interactions entre les traitements antirétroviraux et le traitement de l'hépatite C

L'association ribavirine + didanosine et, dans une moindre mesure, l'association ribavirine + stavudine sont fortement déconseillées du fait du risque majeur de pancréatite aiguë et/ou de cytopathie mitochondriale [21]. Par ailleurs, l'introduction d'une bithérapie par interféron (IFN) + ribavirine est susceptible de majorer le risque de survenue d'une anémie par insuffisance médullaire chez les patients traités par zidovudine du fait de sa myélotoxicité. Une surveillance renforcée de l'hémogramme est justifiée dans cette situation.

En pratique

La mise en route d'un traitement antirétroviral chez un patient co-infecté par le VIH-VHC :

- ne doit pas être retardée et doit respecter les recommandations actuelles ;
- doit éviter l'utilisation d'antirétroviraux hépatotoxiques, en particulier :
 - en cas d'insuffisance hépatocellulaire modérée (cirrhose Child B), utiliser avec prudence les INNTI, les IP/r et l'abacavir (AIII) ;
 - en cas d'insuffisance hépatique sévère (cirrhose Child C), éviter les INNTI, les IP/r et l'abacavir, sauf si aucune autre alternative thérapeutique n'est envisageable (AII) (*voir Tableau 11-II*)
 - en cas de bithérapie anti-VHC concomitante, proscrire la didanosine et déconseiller l'utilisation de zidovudine et de stavudine (Ala) ;
- nécessite un suivi rapproché des fonctions hépatiques (AIII) ;
- doit s'appuyer sur les résultats de dosages pharmacologiques, en particulier en cas en cas d'insuffisance hépatocellulaire (AIIb) ;
- nécessite de prendre en charge les addictions (alcool, médicaments, etc.).

Traitements de l'infection par le VHC

Indications thérapeutiques

L'objectif principal du traitement anti-VHC est d'obtenir une réponse virologique prolongée définie par un ARN VHC indétectable (en utilisant les tests moléculaires les plus sensibles) 24 semaines après la fin du traitement.

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 (Alla).

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 prolongée 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 prolongée ont été identifiés chez les patients co-infectés VIH-VHC : génotype VHC 2 ou 3 ; charge virale VHC basse ($< 800\ 000$ UI/ml) ; absence de cirrhose ; âge de moins de 40 ans ; taux d'ALAT élevé (> 3 fois la normale) ; absence de consommation d'alcool.

À l'inverse, le principal facteur prédictif de mauvaise réponse virologique prolongée est le génotype 1. Le rôle délétère d'un taux de lymphocytes CD4 bas ($< 200/\text{mm}^3$) lors de l'initiation du traitement anti-VHC, qui avait été observé avec la bithérapie utilisée il y a plusieurs années, n'est pas formellement retrouvé avec la bithérapie comprenant un interféron pegylé.

Critères d'indication/de choix du traitement anti-VHC

La décision de traitement sera au mieux prise au sein d'une concertation multidisciplinaire où la parole du patient trouve une place essentielle, en intégrant les critères suivants.

- *Histologie.* L'indication du traitement anti-VHC est une fibrose hépatique significative ($\geq F2$ au 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, 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 prolongée dans ce cas. Cependant, les patients dont l'évaluation histologique hépatique a montré un stade avancé de fibrose devraient bénéficier d'un traitement (AlII) (Figure 11-1).

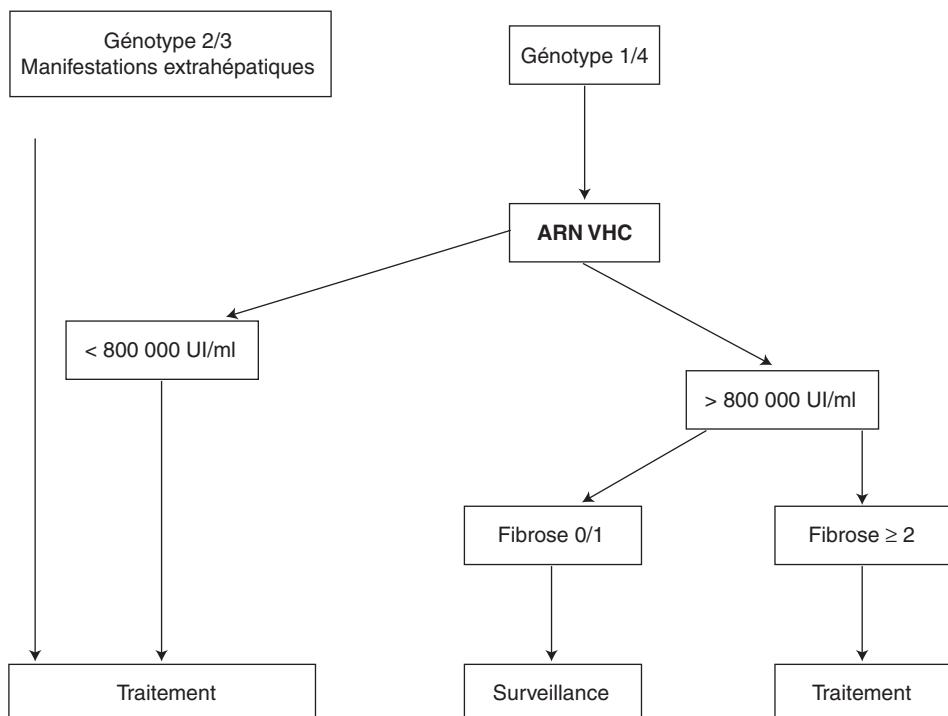


Figure 11-1 Indications thérapeutiques des hépatites virales C en fonction du génotype.

- *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 pas un argument pour différer un traitement anti-VHC. Dans cette situation, l'évaluation de l'atteinte hépatique fournit des éléments utiles pour débuter ou différer le traitement anti-VHC.

- *Clinique.* L'instauration d'un traitement anti-VHC sans évaluation des lésions histologiques hépatiques est indiquée en cas d'atteinte extrahépatique, notamment en cas de vascularite cryoglobulinémique. En cas de cirrhose décompensée (Child Pugh stade B ou C), les traitements comprenant de l'interféron sont contre-indiqués. La transplantation hépatique, quand elle est possible, doit être envisagée le plus tôt possible (Allb).

En l'absence de fibrose significative (F0-F1) sur des évaluations répétées, quel que soit le génotype du VHC, et en l'absence de souhait spécifique du patient, le traitement anti-VHC n'est pas recommandé. Une surveillance est alors indispensable, biologique (transaminases), par les marqueurs non invasifs de fibrose (sériques ou ultrasoniques), par l'échographie hépatique annuelle et, éventuellement, la réévaluation de l'atteinte histologique.

Stratégies de traitement

Plusieurs situations peuvent être distinguées selon que la personne co-infectée reçoit ou non un traitement antirétroviral.

Patient non traité pour le VIH et sans indication de traitement pour le VIH

Il s'agit de la situation la plus simple puisqu'elle 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 lymphocytes CD4 d'environ 100/mm³ (sans variation de pourcentage) sous interféron. Ce risque, associé à l'effet délétère du faible taux de CD4 sur la vitesse de progression de la fibrose, justifie l'institution plus précoce d'un traitement antirétroviral en cas de co-infection, dès que le taux des CD4 approche 350/mm³.

Patient recevant un traitement antirétroviral

Les traitements de l'hépatite C chez un patient recevant un traitement antirétroviral étaient peu prescrits il y a quelques années en raison d'un risque élevé de survenue d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses. Ce risque est actuellement plus faible compte tenu de la mise à disposition de nouvelles molécules (en particulier des nouveaux INTI), mais également d'une meilleure gestion des effets indésirables et de l'utilisation plus large des facteurs de croissance.

Modalités de traitement et résultats attendus

Hépatite C aiguë

Les modalités du traitement de l'hépatite aiguë C sont discutées. Elles reposent sur l'utilisation d'interféron pégylé (à la dose de 1,5 µg/kg/sem ou de 180 µg/sem) et de ribavirine (à la dose de 800 mg/j) (All). Les résultats des études qui portent sur de petits nombres de patients montrent une réponse virologique prolongée qui va de 0 à 71 p. 100, inférieure à celle observée chez les patients mono-infectés par le VHC [22-24].

Hépatite C chronique

Le traitement des hépatites chroniques chez les patients co-infectés repose sur l'utilisation d'interféron pégylé et de ribavirine (Ala). Les résultats des études RIBAVIC, APRICOT et ACTG A5671 confirment la supériorité de l'association interféron pégylé et ribavirine sur

la bithérapie avec interféron standard [21, 25-27]. Les taux de réponse prolongée sont moins importants que ceux retrouvés dans les grandes études réalisées chez des patients mono-infectés par le VHC et les arrêts de traitement antiviral C pour intolérance sont plus fréquents.

La posologie recommandée est de 1,5 µg/kg/sem ou 180 µg/sem d'interféron pégylé (Ala). En ce qui concerne la ribavirine, la dose utilisée dans les essais cliniques était de 800 mg/j pour les patients infectés par un VHC de génotype 1 ou 4. Cependant, les résultats d'études pilotes soulignent l'intérêt de doses plus importantes (1 000 à 1200 mg/j ou 15 mg /kg/j) ou de doses adaptées à la concentration plasmatique de ribavirine (Allb). En revanche, chez les patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3, la ribavirine à la dose de 800 mg/j semble suffisante et l'augmentation de la dose n'améliore pas la réponse virologique prolongée (Alla).

Le maintien des doses optimales d'interféron ou de ribavirine concourt à une plus grande efficacité du traitement. Pour maintenir ces doses, la prise en charge des effets indésirables de ces médicaments est indispensable.

L'évaluation de la virémie par une technique identique et sensible est un élément fondamental de l'évaluation de la réponse thérapeutique. Elle implique une mesure de la charge virale avant le début du traitement, puis aux semaines 4, 12, 24, à la fin du traitement et 3 et 6 mois après (Alla). La réponse virologique prolongée est définie par la disparition de l'ARN VHC pendant le traitement et 6 mois après l'arrêt du traitement. La rechute est définie par la disparition de l'ARN VHC sous traitement, puis sa réapparition après l'arrêt du traitement, le plus souvent dans les trois premiers mois. La non-réponse est définie par la persistance ou la réapparition sous traitement de l'ARN VHC.

Chez les patients ayant une réponse virologique prolongée, un dosage de l'ARN VHC à 1 ou 2 ans peut être proposé pour dépister les exceptionnelles rechutes tardives (BIII).

L'évaluation de l'atteinte hépatique par la PBH ou par des méthodes non invasives après le traitement est importante, 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 quadrimestrielle ou au minimum bi-annuelle d'une échographie abdominale avec dosage de l'α-fétoprotéine 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 p. 197*).

Durée de traitement. En cas d'hépatite aiguë C, la durée du traitement varie entre 24 et 48 semaines (Alli).

En cas d'hépatite chronique C chez le patient co-infecté, la durée recommandée de traitement est de 48 semaines, quels que soient le génotype ou la charge virale initiale (Alla). Chez les patients co-infectés de génotype 2 ou 3, les études montrent une diminution de la réponse virologique prolongée avec des traitements de 24 semaines. Chez les patients porteurs d'un génotype 1, l'intérêt d'un traitement prolongé de 72 semaines est actuellement à l'étude.

L'évaluation de la charge virale précoce à 12 semaines de traitement a une excellente valeur prédictive négative. En l'absence d'une baisse significative ($> 2 \log$) de la virémie à 12 semaines, la réponse virologique prolongée est nulle et l'arrêt thérapeutique est justifié chez les patients ayant une fibrose minime ou modérée (Alla). 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 (Allii).

L'évaluation de la charge virale à 4 semaines a une bonne valeur prédictive positive de réponse. Elle permet d'individualiser un petit groupe de patients ayant une disparition de leur ARN VHC avec les tests les plus sensibles. Cette indétectabilité a une valeur prédictive positive de réponse virologique prolongée de 85 p. 100.

Bilan préthérapeutique et surveillance. Le but du bilan préthérapeutique est de rechercher les contre-indications et d'améliorer les conditions préalables au traitement anti-VHC.

Il comprend les éléments suivants.

- Un *examen clinique* et, en particulier, un *entretien*, qui évaluent :

– les conditions socioprofessionnelles et familiales du patient, ses conditions de vie ; un entretien avec des travailleurs sociaux peut être utile au cas par cas ;

– la nécessité d'une prise en charge psychologique qui devra être mise en place chaque fois que nécessaire ;

– la consommation d'alcool et de toxiques (qui ne contre-indique pas le traitement anti-VHC mais qui doit être prise en charge avant le début du traitement anti-VHC) ;

– les prises médicamenteuses dont le traitement antirétroviral et les traitements associés. Certains traitements comme la zidovudine et la stavudine sont à éviter et la didanosine est à proscrire au cours d'un traitement anti-VHC en raison des interactions avec la ribavirine qui peuvent être à l'origine de complications à type d'acidose lactique ou de pancréatite. 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 débuter le traitement anti-VHC ;

– la tolérance d'un précédent traitement anti-VHC afin d'augmenter l'observance du traitement par la prise de mesures adaptées (traitements complémentaires, mesures sociales telles que les arrêts de travail transitoires ou un mi-temps thérapeutique, un reclassement professionnel ou l'amélioration des conditions de logement) ;

– un éventuel désir d'enfant, la contraception utilisée et son observance. Il est important de prévenir les patients et leurs conjoints de l'effet tératogène de la ribavirine qui contre-indique le début du traitement en cours de grossesse et le début d'une grossesse pendant le traitement. La conception n'est pas indiquée jusqu'à 7 mois après l'arrêt du traitement s'il s'agit d'un homme et jusqu'à 4 mois s'il s'agit d'une femme ;

– la présence d'une cirrhose décompensée qui contre-indique le traitement de l'hépatite virale C et doit faire discuter l'indication d'une transplantation hépatique. En revanche, l'existence d'une cirrhose non décompensée ne contre-indique pas le traitement, mais doit faire également discuter l'indication d'une greffe.

- *Les pathologies suivantes, lorsque cela est possible, doivent être prises en charge ou corrigées avant la mise en route du traitement* : dépression et autres pathologies psychiatriques actuelles ou passées, hématologiques (anémie chronique, hémoglobinopathie), thyroïdiennes (dysthyroïdies fréquentes), cardiaques, rénales, ophtalmologiques et pathologies auto-immunes. La recherche d'un diabète, d'une hypertension artérielle ou d'un surpoids et de leurs éventuelles complications est nécessaire, de même qu'une surcharge en fer qui peut diminuer l'efficacité du traitement.

- *Le patient et un ou plusieurs membres de l'entourage* susceptibles de le soutenir doivent être informés sur le traitement, son indication, sa durée, ses effets indésirables, en particulier psychiatriques et tératogènes, et ses contraintes (surveillance, rythme des consultations et des prélèvements). Il est également souhaitable de communiquer au patient un numéro de téléphone où un membre de l'équipe soignante pourra être joint en cas de nécessité. Enfin, les coordonnées d'associations de patients et des lignes téléphoniques d'aide seront fournies. Les techniques d'injection d'IFN peuvent être enseignées au cours d'une consultation d'éducation thérapeutique si le patient le souhaite.

- *La surveillance recommandée* pendant le traitement comprend au minimum une consultation mensuelle au moins pendant la durée du traitement et une surveillance biologique (Tableau 11-III). Elle comprendra des consultations supplémentaires, des avis spécialisés, des dosages de lactates en fonction de l'évolution pendant le traitement. Une augmentation de la cytolysé doit faire rechercher une prise d'alcool, une toxicité médicamenteuse, une maladie hépatique intercurrente, une stéatose, un surdosage des antirétroviraux ou une cytopathie mitochondriale. Il ne faut pas oublier chez les patients cirrhotiques le dépistage

Tableau 11-III Surveillance minimale au cours du traitement anti-VHC

Surveillance	Préthérapeutique	J0	S2	S4, S8	S12	S16, S20	S24	S28, S32	S36	S40, S44	S48
Examen clinique	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x
NFS-plaquettes	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
ASAT, ALAT, γ -GT	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x
TSH	X				x		x		x		x
Créatininémie, uricémie	x	x			x		x		x		x
CD4 et charge virale VIH	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x
Génotypage VHC	x										
ARN VHC quantitatif	x	x		x	x		x				x
β -hCG plasmatiques	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Échographie et α -FP en cas de cirrhose	x	x			x		x		x		x

systématique du carcinome hépatocellulaire par échographie et dosage de l' α -fœtoprotéine tous les 3 mois, de l'hypertension portale par endoscopie digestive haute et de l'insuffisance hépatique par le dosage du TP, de la bilirubinémie et de l'albuminémie.

- *Les effets indésirables des traitements.* Les effets indésirables de l'interféron pégylé et de la ribavirine sont plus fréquents chez les patients co-infectés que chez les patients mono-infectés par le VHC. Plus de 90 p. 100 des patients en présentent, et plus d'un quart des patients arrêtent prématûrement leur traitement [21, 25, 26]. Tous les efforts doivent être réalisés pendant le traitement pour maintenir les doses optimales d'interféron pégylé et de ribavirine. Tout sera mis en œuvre pour prendre en charge, voire anti-

Sous bithérapie VHC, près de 50 p. 100 des patients ont une baisse d'au moins 2 g/dl du taux d'hémoglobine en cours de traitement, et 10 à 16 p. 100 des patients ont une hémoglobine inférieure à 10 g/dl [21, 26]. 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, diminuant l'efficacité thérapeutique. Elle peut être traitée par l'administration d'érythropoïétine (NeoRecormon[®] 30 000 UI/sem, Aranesp[®], 3 µg/kg/2 sem ou Eprex[®] 40 000 UI/sem) qui doit être instaurée en fonction de la cinétique de la baisse de l'hémoglobine et du taux d'hémoglobine (< 10,5 g/dl) (Ala). La fréquence de l'anémie justifie de rechercher avant le traitement une carence martiale qui devra être corrigée.

ciper ces effets indésirables pour maintenir une qualité de vie du patient optimale, garantie de la poursuite du traitement.

Les autres effets indésirables de l'interféron et de la ribavirine sont présentés dans l'annexe 2 (p. 212), ainsi que les modalités détaillées de leur prise en charge.

Les réseaux et associations de personnes atteintes jouent un rôle important dans la prise en charge globale des personnes infectées en termes d'information, de soutien et d'aide à l'observance. En fonction de la tolérance et si le patient est d'accord, un entretien avec le médecin du travail ou le médecin traitant peut être utile pour décider d'un mi-temps thérapeutique et/ou d'un aménagement du poste de travail, voire d'un arrêt de travail complet.

Cirrhose

La présence d'une cirrhose nécessite une prise en charge hépatologique (Alli). En présence d'une cirrhose compensée (stade A de Child Pugh), 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, dont la survenue d'un carcinome hépatocellulaire qu'il convient de dépister. La présence d'une cirrhose justifie la réalisation annuelle ou tous les deux ans d'une fibroscopie œso-gastro-duodénale à la recherche de varices œsophagiennes dont la taille peut conduire à mettre en place une prophylaxie primaire du risque hémorragique par les bétabloquants.

Sous réserve d'une tolérance satisfaisante de la bithérapie par interféron + ribavirine et en l'absence d'éradication virale à 24 semaines, un traitement par interféron pégylé seul peut être poursuivi chez un patient qui présente une réponse biochimique significative (normalisation ou diminution 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 p. 100, hyperbilirubinémie conjuguée > 50 µmol/l, hypoalbuminémie), d'hypertension portale symptomatique (hémorragie digestive) ou de carcinome hépatocellulaire, le traitement par l'interféron est contre-indiqué, compte tenu de la toxicité élevée de l'interféron dans ces populations (Alla). L'indication d'une transplantation hépatique doit être discutée en milieu spécialisé si l'infection par le VIH est bien contrôlée (charge virale VIH indétectable, CD4 > 100/mm³) et s'il n'y a pas d'autres facteurs de co-morbidité. La faisabilité de la transplantation dans cette situation est reconnue et a été évaluée dans le protocole ANRS HC08 (THEVIC). La survie à 3 ans est de 70 contre 92 p. 100 chez les patients mono-infectés. Les difficultés principales en sont :

- la récidive 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 des drogues) ;
- la discussion trop tardive de la transplantation (un tiers des candidats meurent en attente de greffon), expliquant le nombre insuffisant de greffes.

Il est donc fondamental d'adresser au centre de transplantation précocement les patients cirrhotiques, si possible avant la première décompensation (Allb).

Échec du traitement

L'échec du traitement est défini par l'absence de réponse virologique prolongée, 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 négative pendant le traitement, puis de nouveau positive avant l'arrêt du traitement) ;

– des patients « rechuteurs » (virémie négative en fin de traitement, puis de nouveau positive au cours du suivi).

• *Patients « non-répondeurs » et/ou « échappeurs ».* Chez ces patients, il faut distinguer :

– les « faux non-répondeurs » virologiques dont le traitement n'a pu être mené à terme ou dont le traitement a été poursuivi à doses insuffisantes quelles qu'en soient les raisons (effets indésirables, difficultés d'observance...). Ces patients sont susceptibles d'être répondeurs à un deuxième traitement à doses pleines sous réserve d'avoir analysé les raisons de l'échec initial et de gérer au mieux les effets indésirables (en particulier généraux et hématologiques) (AIII). Compte tenu du stade très préliminaire de développement actuel des nouvelles molécules anti-VHC (*voir plus loin*), il ne semble pas raisonnable de différer l'initiation d'un deuxième traitement 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'observation. La virémie de ces patients sous traitement par interféron pégylé et ribavirine n'a pas diminué d'au moins 2 log à la fin de la 12^e semaine de traitement ou ne s'est pas négativée à la 24^e semaine de traitement. Chez ces patients, les données demeurent très parcellaires et il n'y a pas d'attitude consensuelle recommandée. Cependant, un nouveau schéma thérapeutique doit être proposé 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 et/ou de ribavirine pourraient augmenter le taux de réponse virologique prolongée. De même, une trithérapie par interféron, ribavirine et amantadine apporte un bénéfice modeste dans cette population. Les résultats obtenus chez les patients mono-infectés avec l'Albuféron[®], un nouvel inhibiteur de la polymérase (valopicitabine) ou encore avec les nouveaux IP (VX 950 ou Sch 503034) semblent encourageants dans les études de phases I et II. Les résultats des études précoces suggèrent que ces molécules ne seront pas utilisées en monothérapie, mais en association avec l'interféron et/ou la ribavirine. Des essais thérapeutiques sont programmés chez les patients co-infectés.

Chez les patients ayant une fibrose sévère, un traitement antifibrosant par interféron pégylé à faible dose est actuellement en cours d'essai chez les patients mono-infectés. Le bénéfice d'une telle approche n'est pas actuellement démontré et sa prescription doit se faire dans le cadre d'essais cliniques (AIII).

• *Patients « rechuteurs ».* Ces patients pourraient bénéficier d'une nouvelle bithérapie par interféron pégylé et ribavirine, avec des durées plus longues de traitement, notamment en cas de réponse virologique précoce plus lente (CIII).

Il est essentiel de promouvoir des essais cliniques chez les patients « non-répondeurs » pour définir de nouvelles stratégies thérapeutiques. L'industrie pharmaceutique doit faciliter la mise à disposition des nouvelles molécules dans des essais de phase IIb.

CO-INFECTION VIH-VHB

Épidémiologie

Du fait de modes de transmission communs au VIH et au 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 7 p. 100 de la population atteinte par le VIH présentaient des marqueurs sérologiques témoignant d'une infection ou d'un contact ancien avec le VHB [2]. Cependant, le statut

sérologique vis-à-vis du VHB restait souvent inconnu chez près de 20 p. 100 des patients infectés par le VIH.

La prévalence de l'infection chronique par le VHB (Ag HBs ou ADN VHB positifs) est estimée à 7 p. 100. Les plus fortes prévalences sont relevées chez les homosexuels et les toxicomanes. Parmi les porteurs de l'antigène HBs, le bilan des marqueurs biologiques de réPLICATION du VHB (ADN VHB, statut HBe qui permet de différencier les patients porteurs d'un virus sauvage Ag HBe+ et ceux porteurs d'un virus mutant pré-C avec anticorps anti-HBe+) est incomplet chez plus de 20 p. 100 des porteurs de l'Ag HBs. Environ 30 p. 100 des patients VIH sont infectés par un virus mutant pré-C qui est associé à des lésions hépatiques plus sévères. De plus, les deux tiers d'entre eux ont un statut sérologique vis-à-vis du virus delta inconnu, y compris chez les usagers de drogues.

La prévalence des anticorps anti-HBc isolés est de 17,1 p. 100. La prévalence des triples infections VIH-VHB-VHC a été estimée en France en 2004 à 1,6 p. 100.

L'incidence des infections par le VHB chez ces patients est mal connue, du fait de l'absence trop fréquente de suivi sérologique et virologique VHB régulier. Les quelques travaux sur le sujet suggèrent que l'incidence des antigénémies HBs positives chez des patients régulièrement suivis se situe entre 1 et 3 pour 100 patients-années. Ces « nouvelles » antigénémies HBs positives correspondent souvent à des contaminations récentes par le VHB, y compris chez des patients vaccinés contre le VHB, traduisant une non-application et/ou une faillite des mesures de prévention. Elles peuvent aussi correspondre à des réactivations de l'infection VHB, notamment en cas de détérioration immunitaire ou d'arrêt intempestif 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).

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 porteurs du VIH, seulement 35 p. 100 des patients co-infectés VIH-VHB ont eu en 2004 une évaluation de l'activité inflammatoire et de la fibrose hépatique alors qu'ils sont près de 71 p. 100 à bénéficier d'un traitement actif contre le VHB. Ce traitement anti-VHB est prescrit chez 81 p. 100 des personnes traitées par antirétroviraux et chez 12 p. 100 des personnes co-infectées non traitées pour leur VIH.

L'ensemble de ces éléments plaident pour la nécessité d'un dépistage sérologique et virologique VHB complet et systématique chez l'ensemble des patients infectés par le VIH, (traités ou non), avec titrage des anticorps anti-HBs ou recherche de l'ADN VHB le cas échéant, à répéter annuellement.

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 [28-30]. L'infection par le VIH augmente le passage à la chronicité en cas d'hépatite aiguë B. Elle entraîne une réPLICATION virale B plus importante. 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) [31]. 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 prédictifs de mauvais pronostic de l'infection par le 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 [32].

Effets de l'infection par le VHB sur la progression de l'infection par le VIH

Jusqu'à l'avènement des multithérapies, les études effectuées n'avaient pas montré d'influence de l'infection par le VHB sur la survie ou la progression de l'infection par le VIH. Cependant, des études récentes montrent une survie diminuée ou une progression plus rapide vers le SIDA en cas de co-infection VIH-VHB [33].

Rôle des multithérapies sur l'évolution de la co-infection VIH-VHB

Les élévations des transaminases en cas de co-infection VIH-VHB sont fréquentes et d'origines diverses :

- hépatotoxicité des médicaments antirétroviraux ou des traitements prophylactiques des infections opportunistes ;
- syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS) lié à l'initiation d'une multithérapie antirétrovirale, en particulier lorsque le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm³ et en présence de taux élevés d'ADN VHB (d'où l'importance dans ces situations de l'instauration d'un traitement de type multithérapie incluant le ténofovir et la lamivudine ou l'emtricitabine) (All) ;
- clairance immune du VHB (avec séroconversion HBe et plus rarement HBs) liée à un traitement anti-VHB ou à une reconstitution immune en rapport avec une multithérapie antirétrovirale ;
- apparition de mutants résistants aux analogues nucléosidiques ou nucléotidiques anti-VHB ou à l'arrêt de molécules actives contre le VHB prescrites dans le cadre du traitement contre le VIH.

Diagnostic et bilan de l'infection par le VHB

La recherche des marqueurs de l'infection par le VHB (anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc) doit être systématique chez toute personne infectée par le VIH, de même que la recherche d'une immunisation contre le VHB (anticorps anti-HBs).

Chez tout porteur de l'Ag HBs, une recherche des anticorps anti-delta sera effectuée. Une sérologie delta positive doit conduire à la recherche d'une réPLICATION virale du VHD par biologie moléculaire (charge virale VHD ou ARN 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. Elle doit comprendre les éléments suivants :

- un *examen clinique* à la recherche de signes et de symptômes d'une hépatopathie chronique ;
- un *dosage répété des transaminases* dans le temps, surtout chez les patients Ag HBe négatifs, où 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 niveau 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, d'autre part, d'évaluer la séroconversion HBe sous traitement, qui est un critère d'efficacité relatif. Les patients Ag HBe+ ont plus souvent un niveau élevé d'ADN du VHB indépendamment du taux d'ALAT. Les sujets Ac anti-HBe positifs ont souvent une virémie plus faible, voire nulle et souvent fluctuante.

Pour la *détermination de la charge virale du VHB* (ADN VHB), le test utilisé doit être quantitatif avec une bonne sensibilité. Les meilleurs tests sont actuellement ceux reposant sur l'amplification génique en temps réel. Les résultats doivent être exprimés en UI/ml et en log d'UI/ml (1 UI/ml = environ 5 copies/ml ; se référer à la table du fabricant pour une conversion précise). Il faut toujours privilégier l'utilisation d'un même test pour suivre la

cinétique de la charge virale chez un patient donné. Afin d'identifier les patients ayant de faibles réplications virales, il est parfois utile, notamment chez les patients Ac anti-HBe positifs, de répéter les mesures de charges virales du fait de leur fréquente fluctuation.

Chez les patients ayant un profil sérologique de type anti-HBc isolé, il est utile d'effectuer un dosage d'ADN VHB afin d'éliminer une infection occulte à VHB qui semble plus fréquente chez les patients infectés par le VIH. Devant la présence isolée d'un Ac anti-HBc, une surveillance de l'ADN VHB 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 de l'Ag HBs et/ou d'une charge virale VHB) peut se produire et l'instauration d'un traitement préemptif doit être discutée.

Co-infection VIH-VHB-VHD

Elle est principalement observée chez les sujets contaminés par toxicomanie intraveineuse. La prévalence de l'hépatite chronique delta a été estimée à environ 3 p. 100 des sujets contaminés par le VIH. Le traitement en est l'interféron, dans sa forme pégylée (aujourd'hui hors AMM), et les modalités thérapeutiques restent mal codifiées. La plupart des études recommandent un traitement prolongé de l'infection par le VHD (plusieurs années) par l'interféron avec une surveillance de l'ARN VHD. La possible persistance d'une réPLICATION virale B peut conduire à associer une ou plusieurs molécules actives sur le VHB.

Co-infection VIH-VHB-VHC

Elle est principalement observée chez les sujets contaminés par toxicomanie intraveineuse. La prévalence de la co-infection VHB-VHC chez les patients VIH varie de 0,5 à 50 p. 100 selon les études, reflétant une origine géographique et des modes de contamination différents. En France en 2004, cette co-infection a été observée chez 1,6 p. 100 des patients infectés par le VIH. L'interaction réciproque entre le VHB et le VHC varie dans le temps chez au moins 30 p. 100 des patients. En revanche, les patients ayant une double infection VHB-VHC ont des lésions hépatiques plus sévères et un risque de carcinome hépatocellulaire plus important.

Co-infection VIH-VHB-VHD-VHC

Les triples infections VHB-VHD-VHC sont plus fréquentes chez les sujets contaminés par toxicomanie intraveineuse. Elles ont un pronostic sévère qui justifie la recherche systématique de ces virus chez le patient infecté par le VIH. *Compte tenu de leur pronostic plus sévère, les triples ou quadruples infections doivent être prises en charge en hépatologie.*

Évaluation de l'atteinte hépatique

Devant une élévation des transaminases et en présence d'une charge virale détectable du VHB ($> 20\,000 \text{ UI/ml}$ pour les patients Ag HBe positifs et $> 2000 \text{ UI/ml}$ pour les patients Ag HBe négatifs), une évaluation de l'atteinte hépatique doit être réalisée pour déterminer le stade de la maladie, le risque de progression vers la cirrhose et ses complications, et aider à la décision thérapeutique. Cette évaluation qui a pour but d'évaluer l'activité nécrotico-inflammatoire et la fibrose repose sur l'étude histologique du foie par la PBH. Cependant, la place des marqueurs sériques de fibrose et de l'élastométrie ultrasonore impulsionnelle est probablement superposable à celle proposée pour le VHC, comme cela a été montré dans la mono-infection par le VHB.

Une échographie abdominale et un dosage d' α -fœtoprotéine seront réalisés afin de rechercher, d'une part, des signes directs ou indirects de cirrhose et, d'autre part, un carcinome hépatocellulaire qui peut survenir à n'importe quel stade de l'infection par le VHB (Alla).

Traitement de l'infection par le VHB

Objectifs du traitement

L'objectif du traitement contre le VHB est d'obtenir une séroconversion HBs, mais celle-ci n'est obtenue que chez moins de 10 p. 100 des patients infectés par le VHB traités par interféron ou par les analogues nucléosidiques et est encore plus rare chez les patients co-infectés VIH-VHB. Un objectif plus réaliste est d'obtenir une suppression efficace et durable de l'ADN VHB qui permet de réduire les lésions nécrotico-inflammatoires du foie et de stopper ou de ralentir la progression de la fibrose. Cela permet de prévenir le développement des complications graves que sont la cirrhose, ses complications et le carcinome hépatocellulaire (AII).

Indications thérapeutiques

Les principaux facteurs à prendre en compte dans l'indication du traitement de l'infection par le VHB sont la sévérité de la maladie hépatique et le niveau de la réPLICATION virale. Le traitement est indiqué en présence de preuves histologiques de maladie active et/ou avancée (inflammation modérée à sévère et/ou une fibrose septale $\geq F2$; ou une fibrose portale F1 associée à des signes d'activité importante $\geq A2$) (AIII). Ces indications sont toutefois à tempérer et à élargir chez les patients co-infectés VIH-VHB quand il est nécessaire de commencer un traitement anti-VIH, compte tenu de l'activité de certaines molécules anti-VIH contre le VHB (BIII).

Médicaments anti-VHB

Les médicaments actifs sur le VHB sont nombreux et imparfaits car l'éradication virale n'est obtenue avec aucun de ces traitements, dont la durée n'est pas codifiée. Le traitement induit le plus souvent une diminution de la réPLICATION virale et parfois une séroconversion HBe (à l'exception des mutants pré-C), mais aboutit rarement à une séroconversion HBs, seul garant de la guérison. On dispose de l'interféron pégylé, des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques.

Interféron pégylé

Récemment, l'interféron pégylé α 2a a obtenu une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de l'hépatite chronique B. Dans les études menées chez les patients mono-infectés par le VHB, la forme pégylée est mieux tolérée et plus efficace que l'interféron standard avec une séroconversion HBe chez 22 à 24 p. 100 des patients Ag HBe positifs et une réponse combinée (ALAT normale et ADN VHB $< 20\,000$ cp/ml ou 400 cp/ml) chez 36 ou 15 p. 100 des patients Ag HBe négatifs [34-37].

Chez les patients co-infectés VIH-VHB, l'interféron peut être une option intéressante s'il n'existe pas d'indication à débuter un traitement antirétroviral et surtout en présence de l'Ag HBe, d'une réPLICATION virale faible, d'un taux élevé d'ALAT et d'une infection par le VHB de génotype A ou B qui sont prédictifs d'une meilleure réponse au traitement [35, 36, 38]. La durée de traitement est de 48 semaines, quel que soit le statut HBe. L'intérêt d'un traitement prolongé qui avait été suggéré avec l'interféron standard pour les patients Ag HBe négatifs n'a pas été étudié avec l'interféron pégylé.

Lamivudine et emtricitabine

Ce sont deux analogues nucléosidiques actifs sur le VIH et le VHB.

La lamivudine (Epivir[®]) a pour avantage sa simplicité d'utilisation, sa faible toxicité, sa présence dans de nombreuses multithérapies antirétrovirales et sa bonne efficacité sur la réPLICATION du VHB. Son principal inconvénient est d'induire constamment des mutations de

résistance du VHB (YMDD), de l'ordre de 15 à 25 p. 100 par an et de 70 à 80 p. 100 à 4 ans. L'arrêt brutal de la lamivudine sans relais par un autre traitement expose à un risque élevé de réactivation virale associé à un rebond clinique et biologique de l'hépatite B, parfois grave [39]. Il est recommandé de ne pas interrompre la lamivudine sans relais par un autre traitement antiviral efficace sur le VHB. L'usage de la lamivudine en monothérapie anti-VHB n'est pas recommandé chez les patients co-infectés. Elle est donc utilisée au sein d'une multithérapie antirétrovirale à la posologie de 300 mg/24 h chez les patients infectés par le VIH [40].

L'*emtricitabine* (Emtriva®) (200 mg/j) est également efficace, mais son développement dans l'hépatite B est pour l'instant suspendue en dehors de son association avec le ténofovir. La résistance à la lamivudine est croisée avec celle à l'*emtricitabine*.

Adéfovir et ténofovir

L'*adéfovir* (Hepsera®) est un analogue nucléotidique abandonné dans le traitement du VIH en raison de sa néphrotoxicité aux doses anti-VIH de 60 à 120 mg. Cependant, il est actif sur le VHB et non toxique à la posologie recommandée de 10 mg/j [41, 42]. Chez les patients infectés par le VIH, en relais de la lamivudine ou en association, il est efficace sur la plupart des souches de VHB devenues résistantes à la lamivudine [43, 44]. Toutefois, on constate l'absence de réponse virologique avec l'*adéfovir* en relais de la lamivudine chez 8 à 15 p. 100 des patients infectés par une souche VHB devenue résistante à la lamivudine [45]. De plus, la baisse de la charge virale VHB avec l'*adéfovir* semble être plus lente qu'avec le ténofovir chez les patients co-infectés devenus résistants à la lamivudine [46]. Enfin, l'incidence de la résistance à l'*adéfovir*, qui semblait faible à un an, atteint 15 à 20 p. 100 à 4 ans [47]. En cas d'indication d'un traitement contre le VIH, l'utilisation de l'*adéfovir* n'est pas indiquée (préférence pour des molécules avec une double activité anti-VHB et anti-VIH). En l'absence d'indication d'un traitement contre le VIH, l'*adéfovir* peut être une option. Cependant, cela est controversé à cause du risque théorique d'induire des mutations de résistance du VIH, non confirmé pour le moment [48].

Le *ténofovir* (Viread®) est un analogue nucléotidique proche de l'*adéfovir*, utilisé dans le traitement de l'infection par le VIH. La plupart des études évaluant le ténofovir dans l'hépatite chronique B sont des études de cohortes réalisées chez les patients co-infectés par le VIH-VHB. Dans cette population, le ténofovir, le plus souvent utilisé en association avec la lamivudine ou l'*emtricitabine*, est efficace chez les patients Ag HBe positifs, Ag HBe négatifs, et pour les virus devenus résistants à la lamivudine [49, 50]. Pour ces derniers, le ténofovir semble avoir une efficacité supérieure à l'*adéfovir* [46]. Le ténofovir semble également avoir une efficacité sur les virus résistants à la lamivudine et ne répondant pas à un traitement par l'*adéfovir*, même si les études conduites reposent sur un faible nombre de patients [51]. Le traitement par le ténofovir est pour le moment associé à un faible taux de résistance du virus d'hépatite B, mais nous disposons d'un recul insuffisant en termes de suivi de ces patients. Des mutations de résistance ont été recherchées chez les patients ayant une charge virale VHB détectable malgré un traitement par le ténofovir. La mutation rtA194T, en présence des mutations conférant une résistance à la lamivudine, semble être associée à une diminution de susceptibilité au ténofovir *in vitro* [52]. Il faut souligner qu'une surveillance de la fonction rénale est recommandée régulièrement au cours d'un traitement par ténofovir. En cas d'indication d'un traitement pour le VIH, chez le patient co-infecté VIH-VHB, le ténofovir associé à la lamivudine ou à l'*emtricitabine* semble être le traitement de choix pour traiter le VHB, notamment sous la forme combinée fixe récemment commercialisée (Truvada®). Peu de données existent sur l'utilisation du ténofovir seul. Une étude récente montre une efficacité semblable d'un traitement par ténofovir seul par rapport à l'association de ténofovir et d'*emtricitabine*. Il s'agit toutefois d'une cohorte ayant inclus un faible nombre de patients. Les résultats de cette étude doivent être confirmés.

Entécavir

L'entécavir (Baraclude®) est un analogue structural de la guanosine nucléoside et vient d'obtenir son autorisation de mise sur le marché aux États-Unis. Chez les patients mono-infectés par le VHB, l'entécavir a montré une efficacité supérieure à la lamivudine dans deux essais cliniques récents chez les patients Ag HBe positifs et Ag HBe négatifs [53, 54]. Cette molécule est bien tolérée. Chez les patients naïfs de lamivudine, l'incidence des mutations de résistance à l'entécavir est très faible, même si nous disposons d'un recul peu important pour le moment. Il existe une résistance croisée entre la lamivudine et l'entécavir, mais la barrière génétique de l'entécavir est plus élevée que la lamivudine, avec nécessité d'accumulation de plusieurs mutations de résistance à la lamivudine pour que le VHB devienne résistant à l'entécavir [55]. L'entécavir n'est pas actif contre le VIH. Chez les patients co-infectés VIH-VHB, il peut être une option intéressante s'il n'existe pas d'indication à débuter un traitement antirétroviral.

De nouveaux antiviraux anti-VHB sont à l'étude parmi lesquels deux analogues nucléosidiques (telbivudine et clévididine) qui sont à des stades moins avancés de développement.

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 sont fondées sur les acquis réalisés chez les patients mono-infectés par le VHB. Les deux paramètres pris en compte pour l'initiation du traitement sont :

– le niveau d'ADN VHB sérique : supérieur à 20 000 UI/ml chez les patients Ag HBe positifs ou supérieur à 2 000 UI/ml chez les patients Ag HBe négatifs ;

– les lésions histologiques hépatiques ($\geq A2$ et $\geq F2$).

Le choix thérapeutique repose sur deux éléments :

– l'indication ou non à un traitement antirétroviral. S'il n'y a pas d'indication au traitement anti-VIH, les médicaments qui présentent une double activité anti-VIH et anti-VHB ne devront pas être utilisés (AIII). Cette recommandation diffère de celle émise lors de la conférence de consensus européenne de mars 2005 sur les co-infections VIH-VHB et VIH-VHC. Elle est motivée par l'obtention très prochaine de l'AMM pour des traitements ayant une activité anti-VHB sans activité anti-VIH et notamment l'entécavir ;

– la présence éventuelle d'une cirrhose.

Les figures 11-2 et 11-3 résument la stratégie thérapeutique de l'infection par le VHB chez les patients infectés par le VIH.

Enfin, notons que la durée du traitement anti-VHB est indéterminée. L'arrêt du traitement anti-VHB n'est envisageable que dans de rares cas de séroconversion HBe confirmée chez les patients Ag HBe positifs ou d'exceptionnels cas de séroconversion HBs.

Surveillance du traitement

Chez les patients Ag HBs positifs traités pour leur infection par le VHB, une surveillance au moins trimestrielle des transaminases et de la charge virale du VHB doit être réalisée. L'efficacité des traitements doit être appréciée sur la baisse continue et la négativation de la charge virale, ainsi que sur la séroconversion HBe. Une résistance doit être suspectée, après vérification de l'observance, devant l'augmentation confirmée de plus d'un log de la charge virale. Dans cette situation, la recherche du gène codant la polymérase virale par séquençage de mutations, conférant la résistance aux molécules administrées, peut être réalisée. L'identification de certains résidus mutés sur la polymérase virale peut être une aide à l'adaptation du traitement de seconde intention.

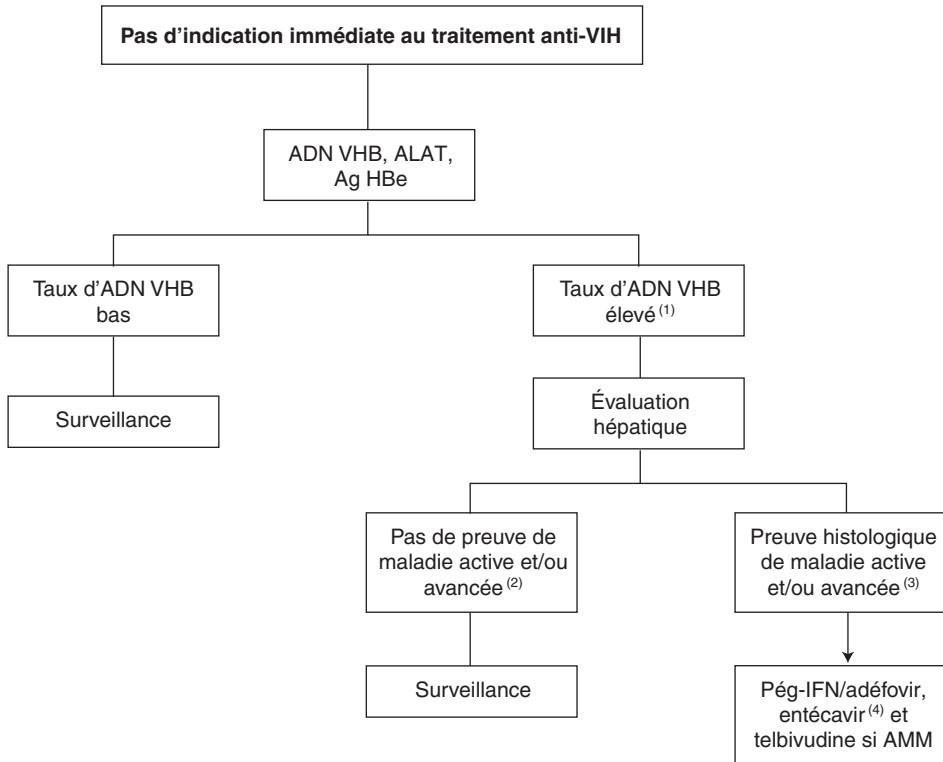


Figure 11-2 Stratégie thérapeutique chez les patients sans indication de traitement anti-VIH.
 (1) ADN VHB > 20 000 UI/ml pour les patients Ag HBe positifs et > 2 000 UI/ml pour les patients Ag HBe négatifs. (2) METAVIR < A2 et/ou < F2. (3) METAVIR ≥ A2 et/ou ≥ F2. (4) Pas de données pour l'entécavir et la telbivudine chez les sujets co-infectés. Pég-IFN : interféron pégylé ; LAM : lamivudine ; FTC : emtricitabine ; TDF : ténofovir.

VACCINATION

Compte tenu du pronostic péjoratif des infections virales multiples, leur prévention par la vaccination VHB doit être systématique. Une enquête récente montre que dans la cohorte Aquitaine, 65 p. 100 des patients VIH ont eu une information sur la vaccination contre le VHB et 22 p. 100 ont été vaccinés [56].

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 lymphocytes CD4 sont inférieurs à 500/mm³. Après vaccination, le titre des anticorps anti-HBs doit être déterminé. L'utilisation de schémas plus intensifs pour augmenter la réponse vaccinale doit être proposée, si possible dans le cadre d'essais thérapeutiques, si ce titre est insuffisant (< 10 mU/ml).

La vaccination contre l'hépatite A des personnes infectées par le VIH est recommandée chez les personnes infectées par le VHC ou le VHB et est indiquée en cas de voyage en

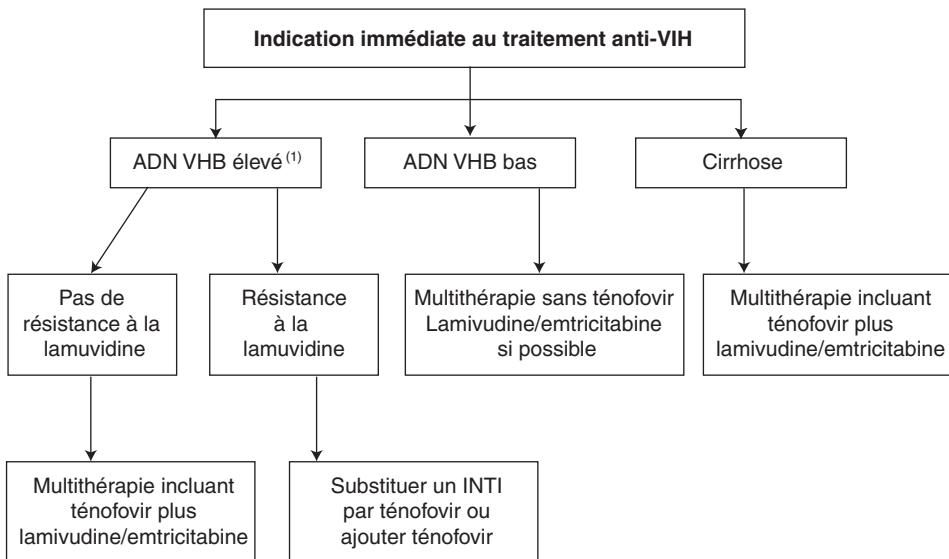


Figure 11-3 Stratégie thérapeutique chez les patients ayant une double indication VIH-VHB.
(1) ADN VHB > 20 000 UI/ml pour les patients Ag HBe positifs et > 2 000 UI/ml pour les patients Ag HBe négatifs.

zone d'endémie et chez les personnes homosexuelles ou ayant des pratiques à risque (Alla). La vaccination est alors conseillée après un contrôle des anticorps anti-VHA et si leur recherche est négative. L'efficacité de la vaccination contre le VHA est fonction de l'immunodépression, elle est moins bonne si les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 200/mm³ (*voir Chapitre 5*).

CAS PARTICULIER DES CO-INFECTIONS CHEZ LES PERSONNES DÉTENUES

Dépistage

Le dépistage fait partie des missions des UCSA. Le dépistage du VIH, des hépatites virales C et B/D doit être proposé lors de l'entrée en prison et parfois renouvelé lors du séjour en regard des pratiques à risque en détention (injections avec du matériel partagé, tatouages, piercing, rapports sexuels non protégés). Le vaccin anti-VHB doit être proposé en l'absence de marqueurs sérologiques.

Bilan de l'infection et traitement

Quand l'état de santé le justifie, une période d'incarcération peut être utilisée par une personne détenue pour initier un traitement, notamment 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 [57]. L'incarcération peut être une opportunité unique pour informer et initier un traitement sans pour autant l'imposer.

Si les examens nécessaires au bilan ne sont pas disponibles dans l'UCSA, il est toujours possible d'organiser une extraction avec escorte ou de demander, sous certaines conditions (Voir Chapitre 17), une permission de sortie afin que ces examens soient réalisés dans un service hospitalier.

Prise en charge des effets indésirables

La survenue d'effets indésirables dus aux traitements, notamment ceux de l'hépatite C, est comme à l'extérieur assez fréquente. Ceux-ci doivent être pris en charge. On apportera une attention particulière aux troubles de l'humeur à type d'irritabilité, d'anxiété, 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 (mesures disciplinaires).

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. Les expérimentations actuelles montrent un bénéfice même pour des personnes condamnées à moins de six mois, le résultat étant bien sûr optimisé par un accompagnement dans la continuité des soins à la sortie de détention : re-initiation des droits sociaux, élaboration d'un projet de soins avec une équipe extérieure et, le cas échéant, logement ou structure d'accueil médico-sociale. L'une des conditions de succès pour la mise en place d'un traitement en milieu carcéral est l'intervention de praticiens extérieurs et la mise en place d'une consultation « avancée » d'hépatologie et d'infectiologie dans l'établissement pénitentiaire (AIII).

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.
- Seulement 58 p. 100 des patients co-infectés VIH-VHC ont eu en 2004 une évaluation de l'activité et de la fibrose hépatique et près de la moitié seulement de ces patients évalués ont reçu un traitement.
- L'évaluation de l'atteinte hépatique par les méthodes diagnostiques non invasives de la fibrose devrait améliorer la prise en charge des patients en diminuant le nombre de PBH.
- L'éducation du patient et de son entourage, l'évaluation de son cadre de vie socio-professionnel 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 par le VHB est estimée à environ 7 p. 100 chez les patients infectés par le VIH.
- L'infection par le VIH aggrave l'histoire naturelle et le pronostic de l'hépatite B.
- Contrairement au VHC, l'éradication du VHB n'est pas obtenue par les traitements actuels et la durée des traitements anti-VHB est longue.

Le groupe d'experts recommande :

- **chez tous les patients :**
 - de renforcer les messages de prévention pour prévenir les contaminations par le VHC chez les toxicomanes et les homosexuels (Alla) ;
 - 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 aux risques persiste (Alla) ;
 - de vacciner contre l'hépatite B les patients non immunisés (Alla) et de vacciner contre l'hépatite A les patients co-infectés par le VHC ou le VHB (Alla) ;
 - de décider de l'indication du traitement dans le cadre d'une concertation pluridisciplinaire (AIII) ;
 - d'évaluer l'atteinte hépatique et la fibrose en réalisant un ou plusieurs tests biochimiques et, si possible, une élastométrie. En cas de concordance, la biopsie hépatique est inutile ; en revanche, en cas de discordance entre les tests ou avec l'élastométrie, une biopsie hépatique doit être envisagée (BIIa) ;
 - de traiter une hépatite C chronique par l'association interféron pégylé et ribavirine pendant 48 semaines si l'indication thérapeutique est retenue (Alla) ;
 - d'adresser à un hépatologue les patients cirrhotiques pour la prise en charge des complications (AIII) et en centre de transplantation avant la première décompensation (Allb) ;
- **chez le patient co-infecté par le VHC :**
 - de ne pas restreindre les prescriptions thérapeutiques anti-VHC chez les patients infectés par le VIH (AIII) ;
 - de traiter une hépatite C aiguë par l'association interféron pégylé et ribavirine pendant 24 ou 48 semaines si l'ARN VHC n'est pas éliminé spontanément dans les trois mois suivant le début de l'infection (Alla) ;
 - de traiter une hépatite C chronique par l'association interféron pégylé et ribavirine pendant 48 semaines si l'indication thérapeutique est retenue (Alla).
 - de proscrire la didanosine et de déconseiller l'utilisation de la zidovudine et de la stavudine, en cas de traitement antirétroviral concomitant au traitement anti-VHC (Alla) ;
 - de maintenir par tous les moyens le traitement par interféron pégylé et ribavirine (doses et durée) ; en particulier, d'avoir recours à un traitement par facteurs de croissance en cas de neutropénie ($< 600/\text{mm}^3$) (AIII) et/ou d'anémie sévère ($< 10,5 \text{ g/dl}$) (Alla) ;
 - d'évaluer la charge virale précoce du VHC à 4 et 12 semaines de traitement et d'arrêter la thérapeutique en l'absence d'une baisse significative ($> 2 \log$) de la virémie à 12 semaines chez les patients ayant une fibrose minime ou modérée (Alla). Un traitement antifibrosant par interféron pégylé peut être proposé chez les patients non-répondeurs ayant une fibrose sévère, mais dans le cadre d'essais cliniques (AIII) ;
 - de reconsiderer les possibilités de traitement par interféron pégylé ± ribavirine chez les patients en échec d'un premier traitement anti-VHC (BIII).
- **chez le patient co-infecté par le VHB :**
 - de rechercher des anticorps anti-delta chez tout porteur de l'Ag HBs (AIII) ;
 - de ne pas utiliser les médicaments qui présentent une double activité anti-VIH et anti-VHB (lamivudine, emtricitabine, ténofovir) s'il y a une indication de débuter un traitement anti-VHB sans indication au traitement anti-VIH (AIII) ;

- d'utiliser les médicaments qui présentent une double activité anti-VIH et anti-VHB s'il y a une indication de débuter un traitement anti-VHB et un traitement anti-VIH (All). L'usage de la lamivudine ou de l'emtricitabine en monothérapie anti-VHB n'est pas recommandé (All) ;
- de ne jamais interrompre sans relais un traitement antirétroviral actif contre le VHB (All) ;
- de surveiller, sous traitement anti-VHB, la charge virale VHB au moins tous les 3 mois (All). Une augmentation de la charge virale de plus d'un log copies/ml doit conduire à rechercher une mutation de résistance et à adapter le traitement antiVHB (All).

BIBLIOGRAPHIE

1. ALBERTI A, CLUMECK N, COLLINS S et al. Short statement on the first european consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol*, 2005, 42 : 615-624.
2. LARSEN C, PIALOUX G, SALMON D et al. Prévalence des co infections par les virus des hépatites B et C dans la population VIH, France, juin 2004. *Bull Épidemiol Hebd*, 2005, 23 : 109-112.
3. 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-S34.
4. SALMON-CERON D, LEWDEN C, MORLAT P et al. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients : role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol*, 2005, 42 : 799-805.
5. POL S, ZYLBERBERG H. [Interactions between the human immunodeficiency virus and hepatitis C virus]. *Rev Méd Interne*, 1998, 19 : 885-891.
6. GREUB G, LEDERGERBER B, BATTEGAY M et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection : the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*, 2000, 356 : 1800-1805.
7. PIROTH L, GRAPPIN M, CUZIN L et al. Hepatitis C virus co-infection is a negative prognostic factor for clinical evolution in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Viral Hepat*, 2000, 7 : 302-308.
8. DE LUCA A, BUGARINI R, LEPRI AC et al. Coinfection with hepatitis viruses and outcome of initial antiretroviral regimens in previously naive HIV-infected subjects. *Arch Intern Med*, 2002, 162 : 2125-2132.
9. SULKOWSKI MS, MOORE RD, MEHTA SH et al. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA*, 2002, 288 : 199-206.
10. ROCKSTROH JK, MOCROFT A, SORIANO V et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*, 2005, 192 : 992-1002.
11. AMIN J, KAYE M, SKIDMORE S et al. HIV and hepatitis C coinfection within the CAESAR study. *HIV Med*, 2004, 5 : 174-179.
12. BONACINI M, LOUIE S, BZOWEJ N et al. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C : a cohort study. *AIDS*, 2004, 18 : 2039-2045.
13. KAUFMANN GR, PERRIN L, PANTELEO G et al. For the swiss HIV cohort study group. CD4-T lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV -1 infection receiving potent antiretroviral therapy for fours years. *Arch Intern Med*, 2003, 163 : 2187-2195.
14. FORNS X, COSTA J. HCV virological assessment. *J Hepatol*, 2006, 44 : S35-S39.
15. LEFRERE JJ, ROUDOT-THORAVAL F, LUNEL F et al. Expertise of french laboratories in detection, genotyping and quantification of hepatitis C virus RNA in serum. *J Clin Microbiol*, 2004, 42 : 2027-2030.
16. 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.

17. KELLEHER TB, AFDHAL N. Assessment of liver fibrosis in co-infected patients. *J Hepatol*, 2006, 44 : S126-S131.
18. 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.
19. KELLEHER TB, MEHTA SH, BHASKAR R et al. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers : the SHASTA index. *J Hepatol*, 2005, 43 : 78-84.
20. DE LEDINGHEN V, DOUVIN C, KETTANEH A et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006, 41 : 175-179.
21. 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.
22. 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.
23. VOGL 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.
24. DOMINGUEZ S, GHOSN 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.
25. 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.
26. 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.
27. LAGUNO M, MURILLAS J, BLANCO JL et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS*, 2004, 18 : F27-F36.
28. SORIANO V, BARREIRO P, NUNEZ M. Management of chronic hepatitis B and C in HIV-coinfected patients. *J Antimicrob Chemother* 2006, in press.
29. NUNEZ M, SORIANO V. Management of patients co-infected with hepatitis B virus and HIV. *Lancet Infect Dis*, 2005, 5 : 374-382.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. CHÈNE G, RICHARD V, MORLAT P et al. Rapid progression of HIV infection in HBeAg positive patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1998, 19 : 198-200.
34. COOKSLY WG, PIRATVISUTH T, LEE SD et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa) : an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*, 2003, 10 : 298-305.
35. LAU GK, PIRATVISUTH T, LUO KX et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2005, 352 : 2682-2695.
36. JANSSEN HL, VAN ZONNEVELD M, SENTURK H et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B : a randomised trial. *Lancet*, 2005, 365 : 123-129.
37. MARCELLIN P, LAU GK, BONINO F et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2004, 351 : 1206-1217.
38. ALBERTI A, VARIO A, FERRARI A, PISTIS R. Review article : chronic hepatitis C - natural history and cofactors. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22 (Suppl. 2) : 74-78.
39. 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.
40. 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.
41. MARCELLIN P, CHANG TT, LIM SG et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2003, 348 : 808-816.
42. HADZIYANNIS SJ, TASSOPOULOS NC, HEATHCOTE EJ et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2003, 348 : 800-807.

43. BENHAMOU Y, BOCHET M, THIBAULT V et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus : an open-label pilot study. Lancet, 2001, 358 : 718-723.
44. BENHAMOU Y, THIBAULT V, VIG P et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients infected with lamivudine-resistant hepatitis B and HIV-1. J Hepatol, 2006, 44 : 62-67.
45. 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.
46. VAN BOMMEL F, WUNSCHE T, MAUSS S et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. Hepatology, 2004, 40 : 1421-1425.
47. LOCARNINI S. Molecular virology and the development of resistant mutants : implications for therapy. Semin Liver Dis, 2005, 25 : 9-19.
48. DELAUGERRE C, MARCELIN AG, THIBAULT V et al. Human immunodeficiency virus (HIV) type 1 reverse transcriptase resistance mutations in hepatitis B virus (HBV)-HIV-coinfected patients treated for HBV chronic infection once daily with 10 milligrams of adefovir dipivoxil combined with lamivudine. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46 : 1586-1588.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. SHELDON J, CAMINO N, RODES B et al. Selection of hepatitis B virus polymerase mutations in HIV-coinfected patients treated with tenofovir. Antivir Ther, 2005, 10 : 727-734.
53. 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.
54. 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.
55. TENNEY DJ, LEVINE SM, ROSE RE et al. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to Lamivudine. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48 : 3498-3507.
56. WINNOCK M, NEAU D, CASTERA L et al. Hepatitis B vaccination in HIV-infected patients : a survey of physicians and patients participating in the Aquitaine cohort. Gastroenterol Clin Biol, 2006, 30 : 189-195.
57. REMY AJ, PICARD H, GAZEILLES L. Traiter l'hépatite C en prison en France est possible quand les acteurs de soins se mobilisent : résultats préliminaires du premier observatoire prison hépatite C (POPHEC). Gastroentérologie Clin Biol, 2003, 27 : A112.

ANNEXE 1. MÉTHODES NON INVASIVES D'ÉVALUATION DE LA FIBROSE CHEZ LES PATIENTS CO-INFECTÉS VIH-VHC

Auteurs (tests)	Variables utilisées	Critères de fibrose	Indice
Myers et al., 2003 (Fibrotest)	Âge, sexe, bilirubine T, α_2 -macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A ₁ , γ -GT	F ≥ 2 (METAVIR)	AUROC : 0,85 Score < 0,2 ; F < 2 ; PD 93 p. 100 Score > 0,6 ; F ≥ 2 ; PD 86 p. 100 PD globale : 89 p. 100
Sterling et al., 2005 (Fib-4)	Âge × ASAT (UI/l)/ plaquettes ($10^9/l$) × ALAT (UI/l) ^{1/2}	Ishak > 4	AUROC : 0,76 Score < 1,45 ; I < 4 ; PD 90 p. 100 Score > 3,25 ; I ≥ 4 ; PD 86 p. 100 38 p. 100 non classé
Kelleher et al., 2005 (SHASTA)	$-3,84 + 1,7 \times (\text{1 si hyaluronate} = 41 - 85 \text{ ng/ml ou sinon 0}) + 3,28 \times (\text{1 si hyaluronate} > 85 \text{ ng/ml ou sinon 0}) + 1,58 \times (\text{1 si albumine} < 35 \text{ g/l ou sinon 0}) + 1,78 \times (\text{1 si ASAT} > 60 \text{ UI/l ou sinon 0})$	Ishak > 3	AUROC : 0,87 Score < 0,3 ; I < 3 PD 94 p. 100 Score > 0,8 ; I ≥ 3 PD 100 p. 100 58 p. 100 non classé

PD : performance diagnostique

ANNEXE 2. EFFETS INDÉSIRABLES DE L'INTERFÉRON PÉGYLÉ ET DE LA RIBAVIRINE ET MODALITÉS DE PRISE EN CHARGE

L'interféron pégylé entraîne habituellement :

- un syndrome pseudo-grippal avec douleurs musculaires, voire arthralgies, qui peut être prévenu par l'administration de paracétamol, voire d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AII) ;
- 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 (antinauséaux, dolasétron, 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 et des insomnies, qui nécessitent souvent une adaptation de la vie personnelle et professionnelle. Un état dépressif parfois sévère peut apparaître ou se majorer sous traitement, pouvant nécessiter un suivi spécialisé. Dans cette situation, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont les meilleurs traitements (Ala). 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'inter-

féron. Ils peuvent faire l'objet d'une prise en charge spécifique psychiatrique ou psychologique si nécessaire (AIII) :

– des effets dermatologiques à type de sécheresse cutanéo-muqueuse et d'alopecie modérée. Ces troubles sont prévenus par une hydratation suffisante et des crèmes hydratantes (Dexeryl[®]) (AIII). Enfin, un psoriasis peut être majoré par le traitement par interféron ;

– des dysthyroïdies (hypo- ou hyperthyroïdie) qui doivent être recherchées de façon trimestrielle pendant le traitement et au décours de celui-ci, et traitées (AIII) ;

– une toxicité hématologique fréquente : neutropénie, thrombopénie et plus rarement anémie. La lymphopénie avec diminution en valeur absolue du taux de lymphocytes CD4 d'environ 100/mm³ est très fréquente, devant faire considérer une prophylaxie des infections opportunistes au-dessous de 200/mm³. En cas de neutropénie sévère (600/mm³), un traitement par facteur de croissance leucocytaire (Filgrastim[®]) peut être institué et adapté en fonction de la réponse pour maintenir la dose d'interféron pégylé (AIII) ;

– plus rarement, l'interféron peut entraîner des manifestations pulmonaires, ophtalmologiques ou ORL.

La *ribavirine* entraîne habituellement :

– une anémie liée à une hémolyse, majorant l'anémie liée à la myélosuppression de l'interféron (*voir* encadré, p. 196) ;

– des troubles cutanés à type de prurit, de rash, qui sont prévenus ou améliorés par les antihistaminiques ou l'hydroxyzine (AIII).

12

Complications des traitements antirétroviraux

Les progrès de la thérapeutique antirétrovirale ont profondément changé l'évolution de l'infection par le VIH. Leur efficacité, l'absence d'éradication du virus envisageable actuellement et enfin, plus récemment, la place réduite de l'interruption thérapeutique en tant que stratégie de traitement au long cours impliquent de concevoir le traitement de la maladie VIH comme un traitement chronique qui devra être administré sur plusieurs décennies.

La réduction de la mortalité a conduit à l'allongement de la vie et au vieillissement des patients. Les conséquences de ce vieillissement de la population, du maintien nécessaire du traitement antirétroviral et de l'infection par le VIH elle-même au long cours sont encore mal connues.

Utiliser au mieux les antirétroviraux pour prévenir et/ou traiter la lipodystrophie, mieux appréhender l'utilisation des hypolipémiants et mieux prévenir le risque cardiovasculaire sont des enjeux très importants.

ANOMALIES DE LA RÉPARTITION DES GRAISSES

Les anomalies de répartition des graisses représentent une part importante et préoccupante de la prise en charge des patients infectés par le VIH. Leur gestion médicale est difficile ; elles peuvent être à l'origine d'une interruption du traitement antirétroviral par le patient. Au cours de ces dernières années, les résultats de plusieurs études ont permis de mieux cerner leurs causes et de mieux identifier les choix thérapeutiques qui permettront peut-être de mieux prévenir et de corriger cette lipodystrophie.

Présentation clinique et diagnostic de la lipodystrophie

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

Deux présentations cliniques sont à distinguer :

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

Les deux formes, hypotrophie et hypertrophie, peuvent coexister chez un même patient ; elles sont souvent associées à des troubles lipidiques et glucidiques.

L'examen clinique est essentiel pour évaluer les anomalies de répartition des graisses. Les mesures du poids, du tour de taille, du tour de hanches ainsi que du tour de poitrine sont les seules mesures facilement réalisables en pratique. Elles doivent être réalisées avant l'introduction de toute thérapeutique antirétrovirale, puis à intervalles réguliers (une fois par an) sous traitement (Ala).

La quantification du tissu adipeux est possible mais réservée en pratique aux essais thérapeutiques. Deux méthodes sont validées :

- la tomodensitométrie abdominale avec coupe en L4, couplée à un procédé d'analyse d'images qui permet la mesure quantitative du tissu adipeux abdominal sous-cutané et abdominal périviscéral ;

- le DEXA-scan permet une évaluation quantitative de la répartition segmentaire des graisses de l'organisme, mais ne permet pas de différencier la graisse viscérale et la graisse sous-cutanée au niveau du tronc.

À titre indicatif, dans l'étude ANRS 121 HIPPOCAMPE, la masse graisseuse périphérique était en moyenne de 6,7 kg avant tout traitement chez des patients ayant un indice de masse corporelle à 23 kg/m² [données non publiées]. En revanche, dans l'étude ANRS 113 LIPIOT chez des patients lipotrophiés ayant une médiane d'exposition aux antirétroviraux de plus de 7 ans, la masse graisseuse périphérique variait entre 2,6 et 3,2 kg, correspondant à une diminution d'environ 50 p. 100 [1].

Épidémiologie

Dans les cohortes Aquitaine et Aproco, la prévalence de la lipodystrophie était élevée (38 à 62 p. 100 respectivement) après une durée moyenne d'exposition aux antirétroviraux supérieure à 32 mois et une durée d'exposition aux inhibiteurs de protéase supérieure à 15 mois. Au moins un signe de lipotrophie était retrouvé chez 15 et 21 p. 100 de ces patients dans ces deux études respectivement. L'augmentation de volume de l'abdomen et des seins étaient les deux signes les plus fréquemment recensés dans la lipohypertrophie. Celle-ci était présente chez 12 p. 100 des patients dans la cohorte Aquitaine et chez 17 p. 100 des patients dans la cohorte Aproco [2, 3]. Enfin, dans la cohorte Aproco, la lipohypertrophie était significativement associée aux troubles métaboliques glucidiques et lipidiques [2]. Cette fréquence des troubles lipodystrophiques est à relier à l'utilisation importante de la stavudine ou de l'association stavudine + didanosine dans ces études.

D'autres facteurs comme l'âge, l'ancienneté et la sévérité de l'infection par le VIH, la durée cumulée des traitements antirétroviraux et l'indice de masse corporelle ont été associés à ces anomalies de répartition des graisses [2, 3].

La prévalence des lipotrophies semble plus faible aujourd'hui. En effet, dans une étude plus récente comparant ténofovir + lamivudine + efavirenz à stavudine + lamivudine + efavirenz, dans une population de patients naïfs, la fréquence d'anomalies de répartition des graisses était estimée à 3 p. 100 dans le bras ténofovir et à 19 p. 100 dans le bras stavudine à la semaine 144 [4]. Ces résultats préliminaires sont à interpréter avec prudence. Des études évaluant l'impact des antirétroviraux les plus récents sur plusieurs années, sur le tissu adipeux et le métabolisme glucidique et lipidique, sont nécessaires.

Physiopathologie de la lipodystrophie

Parmi les nombreux facteurs favorisant l'apparition d'une lipodystrophie, le traitement antirétroviral (INTI et IP) joue un rôle primordial.

Les INTI, en particulier les dérivés thymidiniques (stavudine, zidovudine), ont une action directe sur la mitochondrie en inhibant la polymérase [5]. Ils diminuent l'ADN mitochondrial, et l'expression des protéines de la chaîne respiratoire. La stavudine et, possiblement, la zidovudine induisent une lipolyse et, dans certaines conditions, une apoptose des adipocytes.

tes [6]. Ils agissent sur la différenciation adipocytaire en inhibant la maturation terminale du facteur de transcription SREBP-1 et sont impliqués dans l'activation de la production de cytokines pro-inflammatoires.

Les antirétroviraux les plus délétères au sein des INTI sont la stavudine seule ou combinée à la didanosine et, au sein des IP, l'indinavir ; l'effet propre de chacune des molécules est cependant difficile à identifier [7].

Prise en charge d'une lipodystrophie

Devant un patient présentant une lipodystrophie, le médecin devra rechercher les antécédents cardiovasculaires, reprendre l'histoire de la maladie VIH et l'historique des antirétroviraux (efficacité, toxicité), évaluer l'état nutritionnel et les habitudes alimentaires. Un bilan plus complet peut être proposé auprès d'une diététicienne. L'existence d'anomalies de répartition des graisses doit faire rechercher systématiquement des anomalies métaboliques lipidiques et glucidiques, qui devront ensuite être suivies et traitées.

Prise en charge d'une lipoatrophie

Le traitement univoque de la lipoatrophie n'existe pas. C'est un ensemble d'options thérapeutiques qui permettront peut-être, dans l'avenir, une correction de la lipoatrophie ressentie par les patients. Dans la prise en charge de ce trouble de la répartition des graisses, trois niveaux d'intervention peuvent être distingués.

Premier temps : modification du traitement antirétroviral

C'est la première étape indispensable : plusieurs cas de figure sont possibles.

- *Le traitement antirétroviral comporte un dérivé thymidinique (zidovudine ou stavudine).* S'il s'agit de la stavudine, celle-ci doit être remplacée par un INTI moins toxique (ténofovir, abacavir). S'il s'agit de la zidovudine, son remplacement mérite d'être envisagé (Ala). En effet, plusieurs études ont démontré le bénéfice de l'arrêt de certains INTI, en particulier des dérivés de la thymidine (stavudine et zidovudine), sur la graisse périphérique sous-cutanée.

La substitution de la stavudine par l'abacavir a permis d'observer une amélioration significative de la graisse périphérique sous-cutanée évalué par DEXA-scan. Des résultats équivalents ont été mis en évidence après remplacement de la stavudine par le ténofovir. Dans ces études, le gain de tissu adipeux par rapport à la masse adipeuse de départ variait de 10 à 17 p. 100 48 semaines après le changement. Dans l'étude MITOX, 107 semaines après la substitution (stavudine/zidovudine vers abacavir), l'augmentation de la masse adipeuse périphérique était estimée à 35 p. 100, mais sans perception de bénéfice clinique pour les patients [8].

- *Le traitement comporte des INTI non thymidiques.* On peut proposer un traitement sans INTI. Deux études ont démontré le bénéfice de l'interruption de tous les nucléosides [9, 10]. Le traitement comporte alors un INNTI + IP/r ou 2 IP/r (Alb). Ce type d'association devra tenir compte de l'historique du traitement antirétroviral, des échecs et des résistances éventuelles.

Les études ACTG A5110 et ANRS 108 NONUKE ont évalué l'impact de l'arrêt de tous les INTI sur la graisse périphérique sous-cutanée. À 48 semaines, le gain de graisse périphérique était significativement plus élevé chez les patients qui recevaient une combinaison antirétrovirale incluant INNTI + IP/r (névirapine + lopinavir/r pour l'ACTG A5110) par rapport au groupe contrôle qui poursuivait les INTI. Cette augmentation de graisse sous-cutanée est estimée à 12 et 18 p. 100 de la masse graisseuse périphérique à l'inclusion dans les études NONUKE et ACTG A5110 respectivement.

Dans tous les cas, toute modification du traitement antirétroviral doit conduire à une réévaluation de la charge virale plasmatique dans les deux mois qui suivent le changement.

Second temps : intervention réparatrice

La lipoatrophie a un retentissement psychologique important sur les patients. Il est possible de proposer une intervention réparatrice, surtout au niveau du visage. Certaines techniques sont chirurgicales, d'autres peuvent être effectuées en cabinet de ville.

Chirurgie : autogreffe de tissu adipeux ou lipostructure par la technique de Coleman. Un prélèvement de graisse du patient est effectué à un endroit où elle est en quantité normale ou excédentaire, le plus souvent au niveau abdominal. La graisse est centrifugée puis réinjectée sous la peau des zones atrophiées, dans les joues et /ou les tempes. Cette méthode n'est applicable que si la quantité de graisse prélevable est suffisante et nécessite une anesthésie générale. Cette technique permet un maintien au-delà d'un an sans complications [11]. La graisse peut parfois se résorber en quelques années et une ré-intervention chirurgicale peut être nécessaire. Pratiquée depuis 1998, l'acte chirurgical a été inscrit en mars 2005 au catalogue commun des actes médicaux, dans l'indication spécifique des lipoatrophies iatrogènes liées au VIH, permettant sa prise en charge après accord préalable des organismes de couverture sociale. Les services hospitaliers pratiquant cette méthode par des chirurgiens formés sont peu nombreux et le délai d'attente est long (de 12 à 18 mois).

Techniques médicales. Elles utilisent des produits de comblement. Il existe de nombreux produits plus ou moins résorbables. Le principe est d'obtenir l'épaississement progressif du derme par des injections intradermiques provoquant une néocollagénose. Les produits résorbables nécessitent des injections itératives, à intervalles réguliers de trois mois à un an ou plus, en fonction des produits utilisés. Ces produits obéissent à la réglementation sur les dispositifs médicaux relevant d'un marquage CE (Certification européenne, soit un équivalent d'AMM).

Sont à envisager les produits résorbables (acide polylactique [New Fill®] et acide hyaluronique) et les produits lentement et non résorbables, comme les polyacrylamides (type Aquamid® et Eutrophill®) et le BioAlcamid®.

- **Acide polylactique (New Fill®)** : résorbable (environ 1 an à 1,5 an) et immunologiquement inerte, l'acide polylactique est plus un produit d'épaississement du derme qu'un véritable produit de comblement. Il est utilisé depuis plus de 10 ans en chirurgie orthopédique et maxillofaciale ainsi que pour la correction des rides et cicatrices. Son mécanisme d'action repose sur une augmentation de la production de collagène par stimulation de la formation de fibroblastes et augmentation de la fibrose. L'efficacité du New Fill® dans la lipoatrophie des patients VIH a été bien démontrée [12]. La probabilité de ré-injection, estimée selon la méthode de Kaplan-Meier, est de 45 p. 100 15 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, non visibles, mais palpables sont possibles. Le New Fill® stimulant aussi la fibrose du tissu, il est préférable de choisir un autre produit en cas de dermabrasion antérieure ou de traitement par Roaccutane® pour l'acné. Sur des lipoatrophies profondes et anciennes, le New Fill® n'est pas toujours efficace et il faut envisager une autre solution si, après une série de cinq injections, aucun bénéfice substantiel n'est noté.

Depuis février 2005, le New Fill® et l'acte d'injection sont pris en charge à 100 p. 100 pour les personnes infectées par le VIH [13]. (Les modalités de remboursement du New Fill® et de l'acte d'injection et la liste des médecins injecteurs sont disponibles sur le site : <http://www.trt-5.org/article16.html>.)

- **Acide hyaluronique** : c'est un polysaccharide, composant de la matrice extracellulaire du derme. Bien toléré, il agit en piégeant l'eau et possède de fortes propriétés volumatrices. Mais la résorption du produit est rapide (quelques mois) et son utilisation revient assez cher à force de « retouches ». Le Restylane SubQ®, une nouvelle forme, serait plus stable et plus durable (de 6 à 18 mois).

- **Eutrophill® (ProCytech) [14]** : ce gel de polyacrylamide est formulé pour agir comme substitut temporaire de la matrice extracellulaire et être dégradé progressivement sur envi-

ron 5 ans. Des essais cliniques évaluant la tolérance et l'efficacité de l'Eutrophill® sont en cours, ainsi qu'un accès compassionnel à ce produit.

- **BioAlcamid® (Polymékon) [15]** : le BioAlcamid® est un gel d'alkylimide non résorbable. Il n'est pas injecté dans le derme comme les *fillers*, mais sous le derme, comme la graisse dans la technique de Coleman. C'est une endoprothèse injectable qui permet d'apporter des volumes moyens à importants et donc de combler des lipoatrophies profondes en une seule séance, avec un résultat immédiatement visible. Une membrane souple et stable de 0,02 mm d'épaisseur (encapsulation périprothétique) se forme autour du gel. Le recul sur ce produit en France est de 1,5 an, son effet semble permanent. C'est une technique plus chirurgicale, l'aiguille d'injection étant assez grosse (type trocart). Le BioAlcamid® a l'avantage d'être extractible en cas de correction excessive. Le coût se situe entre 1 000 et 1 200 euros pour une lipoatrophie moyenne, à la charge du patient.

Lipoatrophie sévère des fessiers. Dans les cas très sévères, la position assise ou la marche est intenable, source de souffrances et de handicap fonctionnel. Le BioAlcamid® est très efficace pour restaurer les pertes de volume, quelles que soient leur importance et leur localisation au niveau des fesses. Il faut compter un volume minimal de 100 ml par fesse pour que le résultat soit satisfaisant, soit 4 000 euros de produit, auxquels il faut ajouter les honoraires du chirurgien. Les prothèses de fesses peuvent aussi être utilisées si une augmentation importante de volume est nécessaire, mais leur implantation latérale ne permet pas de traiter les creux internes et inférieurs. Néanmoins, elles améliorent indirectement l'assise en répartissant mieux les pressions lors de l'appui. Il est possible aussi d'associer les prothèses sur les côtés et le BioAlcamid® au niveau des ischions et du coccyx⁽¹⁾. Il importe de militer pour que les personnes ayant une lipoatrophie des fessiers ou de la plante des pieds entraînant un handicap fonctionnel majeur puissent obtenir un remboursement de ces techniques [16].

Troisième temps : traitements médicaux

Thiazolidinediones. Plusieurs essais ont évalué, dans la lipodystrophie, l'intérêt des thiazolidinediones, antidiabétiques oraux ayant un effet sur le PPAR-γ et donc sur la différenciation adipocytaire.

Les études varient suivant le produit étudié (rosiglitazone ou pioglitazone) et le critère d'inclusion (insulino-résistance, lipoatrophie ou les deux), la durée (de 6 semaines à un an), le critère de jugement et la taille de l'étude avec deux études portant sur plus de 30 sujets. L'étude de Carr et al. [17] chez 108 patients ne met en évidence aucun bénéfice de la rosiglitazone sur la masse grasse après 48 semaines de traitement. En revanche, dans l'étude LIPIOT ANRS 113, chez 130 patients lipodystrophiques, une augmentation significative de la masse graisseuse périphérique a été observée dans le bras pioglitazone comparée au bras placebo (0,38 versus 0,05 kg), soit une variation de 12 p. 100 de la masse graisseuse périphérique initiale. Cet effet n'est observé que chez les patients ne recevant pas de stavudine [1].

Ces résultats suggèrent que la pioglitazone peut être utile dans le traitement correctif de la lipoatrophie, chez les sujets ne recevant plus de stavudine. Elle peut être proposée (B1b) à des patients :

- ayant une lipoatrophie sévère avec un retentissement fonctionnel ou psychologique important ;

(1) Dans certains cas très sévères de lipoatrophie des fessiers, un accord personnel de remboursement de la chirurgie de prothèses a été exceptionnellement possible.

- chez qui l'arrêt des analogues de la thymidine ou celui de tous les INTI n'a pas entraîné d'amélioration de la lipoatrophie ;
 - et chez qui la modification de traitement antirétroviral est impossible.
- Dans tous les cas, il faudra s'assurer de l'absence de contre-indications aux glitazones

Produits en évaluation :

• *Statines* : dans une étude comparative de petite taille (33 patients) et de courte durée, un effet de la pravastatine a été mis en évidence sur la graisse périphérique sous-cutanée avec une augmentation significative de 720 g de celle-ci comparée au groupe placebo ($p = 0,035$) [18]. Ces données préliminaires, cependant, ne justifient pas la recommandation de la pravastatine pour le seul traitement d'une lipoatrophie (Cla).

• *Uridine* : l'uridine, précurseur des nucléotides pyrimidiques, a été évalué et a montré une augmentation du tissu adipeux périphérique après 3 mois de traitement dans un essai pilote prospectif randomisé chez 20 patients. Ces résultats restent préliminaires, des études plus larges étant nécessaires [19] (CIIb).

Prise en charge d'une lipohypertrophie tronculaire

Elle est souvent difficile, pas toujours satisfaisante, et associe plusieurs actions :

- évaluation des anomalies métaboliques glucidiques et lipidiques qui sont souvent associées (hyperlipidémie, insulino-résistance) ;
- recommandations des règles hygiénodéiktiques, pratique d'un exercice physique (jogging, marche, natation, gymnastique, etc.) ;
- modification du traitement antirétroviral. L'hypertrophie tronculaire étant plutôt attribuée à certains inhibiteurs de protéase, il est licite de remplacer ceux-ci par des INNTI ou des IP moins délétères sur le plan métabolique lorsque la situation virologique le permet (Ala).

Si l'effet de ces trois actions n'est pas suffisante, d'autres traitements peuvent encore être associés :

- intervention de chirurgie plastique. Si l'accumulation de graisse au niveau abdominal, mammaire ou cervical est importante et invalidante sur le plan fonctionnel ou psychologique, on peut avoir recours à un remodelage par une technique de lipoaspiration qui ne concerne que le tissu adipeux sous-cutané. Il est indispensable d'avertir le patient que le risque de récidive est a priori plus important que dans la population générale. Ces opérations peuvent être remboursées après une demande d'entente préalable auprès des caisses d'Assurance maladie ;
- plusieurs traitements médicamenteux ont été évalués (metformine, hormone de croissance, testostérone), mais aucun n'a fait la preuve d'une efficacité suffisante pour justifier une recommandation.

ANOMALIES DU MÉTABOLISME LIPIDIQUE

Les anomalies lipidiques, observées sous traitement antirétroviral, sont fréquentes, qu'il s'agisse d'une hypertriglycéridémie ($TG > 1,5$ ou 2 g/l) ou d'une hypercholestérolémie totale, liée à une élévation du cholestérol LDL ($> 2,2$ g/l, soit $5,7$ mmol/l) associée ou non à une diminution du cholestérol HDL ($< 0,35$ g/l, soit $0,9$ mmol/l). Ces anomalies pharmacoduites sont variables selon les antirétroviraux utilisés, l'âge et l'état nutritionnel, l'état d'immunodépression et d'inflammation chronique.

La physiopathologie des modifications des paramètres lipidiques reste partiellement incomprise en raison de la multiplicité des mécanismes invoqués. Il existe très probablement une relation entre les troubles du métabolisme lipidique et le syndrome lipodystrophique

que. En outre, toutes les classes d'antirétroviraux, à l'exception de l'enfuvirtide, peuvent modifier les paramètres lipidiques. L'établissement de la responsabilité individuelle de chaque médicament est rendue difficile par l'association des antirétroviraux selon des schémas différents d'une étude à l'autre. Cependant, il a été montré que certains IP, comme le ritonavir, ont un effet hépatique direct sur la production de VLDL. Tous les IP n'ont pas la même toxicité lipidique ; l'atazanavir entraîne le moins de troubles ; le recul est cependant encore limité. Des troubles lipidiques peuvent aussi s'observer avec les INTI et les INNTI (efavirenz) .

Diagnostic

Le bilan lipidique doit être fait après un jeûne de 12 heures, en régime alimentaire stable. Il s'agit d'une « exploration d'une anomalie lipidique » (EAL, selon la nomenclature) qui comporte un dosage du cholestérol total, du cholestérol HDL et des triglycérides, et un calcul du cholestérol LDL. Celui-ci ne peut être effectué quand le taux de triglycérides est supérieur à 4 g/l. Le dosage direct du cholestérol LDL ou de l'apolipoprotéine B (Apo B) peut alors se discuter. Ce bilan doit être réalisé avant toute initiation de traitement antirétroviral, puis régulièrement sous traitement antirétroviral (au moins 1 fois par an).

Prise en charge thérapeutique

Principes généraux de prise en charge

Première étape : règles hygiénodiététiques

Il faut rechercher des facteurs exogènes d'augmentation des triglycérides, tels qu'une consommation excessive d'alcool et/ou de produits sucrés ou de graisses animales, et le tabagisme. Il convient d'adapter l'alimentation et de favoriser l'exercice physique.

Deuxième étape : modification du traitement antirétroviral

La modification du traitement antirétroviral peut passer par trois étapes :

- d'abord modifier l'IP/r et remplacer par un IP/r moins lipido-toxique comme l'atazanavir ou un INNTI si celui-ci n'a pas été utilisé. Dans ce cas on préférera la névirapine ;
- parmi les INTI, plusieurs études soulignent le rôle propre de la stavudine comme facteur d'augmentation des triglycérides et du cholestérol total et LDL. Le ténofovir entraîne une moindre élévation du cholestérol total que la zidovudine ou la stavudine ;
- parmi les INNTI, l'efavirenz peut être responsable d'une augmentation des triglycérides et du cholestérol total, alors que la névirapine est caractérisée par une augmentation du cholestérol HDL

Troisième étape : institution d'un traitement hypolipémiant

Le traitement hypolipémiant a pour objectif principal de diminuer le risque cardiovasculaire; il est donc nécessaire d'estimer ce risque en recherchant les autres facteurs de risque.

La mise en route d'un traitement hypolipémiant (fibrates, statines) n'est pas dénuée de risque chez le patient VIH en raison des interactions possibles (voie 3A4 du cytochrome P450), aggravant la fréquence d'effets indésirables des hypolipémiants (rhabdomyolyse, hépatite) et induisant une diminution d'efficacité des antirétroviraux métabolisés par le CYP450.

Le nombre d'hypolipémiants disponibles n'est pas très élevé et leur propriété hypolipémante est variable, en fonction des différentes classes (Tableau 12-I). Le choix des hypo-

lipémiants est donc fonction des paramètres lipidiques à modifier. Des associations sont possibles, mais il est préférable d'avoir un avis spécialisé.

L'association statines-fibrates est susceptible d'entraîner une majoration du risque de rhabdomolyse. Le traitement d'une dyslipidémie devra donc, selon les cas, privilégier un éventuel changement de traitement antirétroviral ou s'attacher à traiter le trouble métabolique : augmentation du cholestérol LDL ou augmentation des triglycérides (TG), associées ou non.

Tableau 12-I Les différentes classes d'hypolipémiants et leurs effets dans la population générale

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

Prise en charge d'une hypertriglycéridémie

La prise en charge dépend du niveau de l'hypertriglycéridémie (Tableau 12-II).

- En cas d'hypertriglycéridémie isolée sévère ($> 4 \text{ g/l}$), un traitement par fibrate, fénofibrate (Lipanthy[®]) ou gemfibrozil (Lipur[®]), sera institué en surveillant régulièrement le bilan hépatique et les enzymes musculaires, en raison du risque de rhabdomolyse présent malgré l'absence d'interaction médicamenteuse documentée entre les fibrates et les antirétroviraux (Ala).

À la dose de 1 g/j, les huiles de poisson (acides gras oméga 3 à très longue chaîne : EPA et DHA) ont montré un effet bénéfique avec une diminution des morts subites chez des patients non infectés par le VIH en prévention secondaire (Blb). À fortes doses (3 à 4 g/j) administrées sous forme de supplémentation (Maxepa[®], Omacor[®]), les huiles de poisson présentent des effets hypotriglycéridémiants (- 25 à - 30 p. 100). L'utilisation de ces produits chez des patients VIH+ avec une hypertriglycéridémie majeure résistante au régime et aux autres traitements pharmacologiques peut s'envisager en sachant que l'utilité clinique (prévention des pancréatites et des maladies cardiovasculaires) n'a pas été démontrée.

Tableau 12-II Proposition de niveaux d'intervention pour l'hypertriglycéridémie

Triglycérides	Intervention
< 2 g/l	Pas de traitement
2 à 4 g/l	Mesures diététiques
> 4 g/l	Fibrates

- À partir d'un taux de triglycérides supérieur à 15-20 g/l, le risque de pancréatite est important et il doit faire l'objet d'une prise en charge spécifique.

Prise en charge de l'hypercholestérolémie

En l'absence d'outils spécifiques d'estimation du risque cardiovasculaire chez les patients séropositifs pour le VIH, les recommandations de prise en charge des dyslipidémies dans la population générale peuvent être appliquées (recommandations de l'Afssaps 2005, Tableau 12-III).

Compte tenu du sur-risque cardiovasculaire associé à l'infection par le VIH, il est particulièrement important de prendre en compte l'ensemble des facteurs de risque pour les décisions thérapeutiques, en utilisant éventuellement une équation de risque validée.

Le cholestérol LDL est le paramètre lipidique pivot de la prise en charge. Les objectifs thérapeutiques sont définis en fonction du niveau de risque du patient :

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

L'objectif thérapeutique est d'obtenir des valeurs du cholestérol LDL situées au-dessous de la valeur seuil d'intervention.

Les statines sont aujourd'hui le traitement de référence pour abaisser le taux de cholestérol LDL. Elles présentent des pharmacocinétiques différentes avec une métabolisation par

Tableau 12-III Seuils d'intervention thérapeutique selon les valeurs du cholestérol LDL (source : Afssaps 2005)

Intervention diététique	
La prise en charge diététique est de règle dès que le taux de cholestérol LDL excède :	
– 1,60 g/l (4,1 mmol/l)	
– 1,30 g/l (3,4 mmol/l) pour les sujets ayant au moins deux autres facteurs de risque ou une maladie coronaire	
Intervention médicamenteuse	
<i>Prévention primaire</i>	
Sujets sans autre facteur de risque	> 2,20 (5,7)
Sujets ayant un autre facteur de risque	> 1,90 (4,9)
Sujets ayant deux autres facteurs de risque	> 1,60 (4,1)
Sujets ayant plus de deux autres facteurs de risque	> 1,30 (3,4)
<i>Prévention secondaire</i>	
Sujets ayant une maladie coronaire ou risque équivalent	> 1,00 (2,6)

Tableau 12-IV Métabolisation des statines par le cytochrome P450

Statine	Métabolisme par le CYP450	Utilisation dans l'infection par le VIH
Pravastatine (Elisor®, Vasten®)	–	Oui
Simvastatine (Zocor®, Lodatals®)	3A4 (++)	Non
Lovastatine ⁽¹⁾	3A4 (++)	Non
Atorvastatine (Tahor®)	3A4 (+)	Non
Fluvastatine (Fractal®, Lescol®)	2C9 (++)	Oui
Rosuvastatine (Crestor®)	2C9, 2C19	Oui

(1) Non commercialisée en France.

les cytochromes P450 variable (Ala). Il y a lieu de prendre en compte ces interactions lors de leur utilisation (Tableau 12-IV).

La *pravastatine* (Elisor[®], Vasten[®]) est facilement prescrite chez les patients dont l'infection par le VIH est traitée, en raison de l'absence d'interaction médicamenteuse connue avec les antirétroviraux, mais son efficacité semble modeste dans ce contexte. Il reste nécessaire de réaliser des études d'efficacité et de tolérance avec les statines chez les patients VIH+ traités par antirétroviraux.

Les autres *statines* ne sont pas recommandées (Alla). Du fait de l'augmentation de ses taux sériques en association avec les IP, l'utilisation de la simvastatine ne paraît pas pouvoir être conseillée. L'atorvastatine, en dépit d'interactions documentées, est utilisée dans les pays anglo-saxons.

La *rosuvastatine* (Crestor[®]), qui est hydrophile comme la pravastatine, semble plus efficace et pourra faire l'objet d'une utilisation plus large lorsque les résultats des études cliniques seront disponibles.

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-fibrate ou statine-acide nicotinique pourra être discutée par un spécialiste, en choisissant l'association présentant le risque d'interaction pharmacocinétique le plus faible.

ANOMALIES DU MÉTABOLISME GLUCIDIQUE

Les données de la cohorte APROCO-TM rapportaient en 1998-1999 la présence d'une anomalie de la tolérance au glucose chez 20 à 30 p. 100 des patients traités par IP depuis 12 ou 20 mois et d'un hyperinsulinisme chez plus de 40 p. 100. Un diabète de type 2 concernait environ 6 p. 100 de la population traitée par antirétroviraux [28].

Des données épidémiologiques plus récentes montrent que l'incidence du diabète aux États-Unis chez les hommes infectés par le VIH et traités par multithérapies est 4 fois plus importante que chez les hommes séronégatifs, appariés sur l'âge et l'indice de masse corporelle, avec un risque de 10 p. 100 à 4 ans. Les données de prévalence de l'insulino-résistance restent tout aussi préoccupantes. En 2005, Brown et al. ont rapporté une prévalence de 36 p. 100 sur une série de 533 patients (59 p. 100 traités par IP) versus 22 p. 100 des patients contrôles séronégatifs, l'insulino-résistance étant définie par une insulinémie supérieure à 15 UI/ml [29].

Physiopathologie

Il est maintenant établi que certains IP induisent une insulino-résistance par une action immédiate au niveau du tissu adipeux. L'indinavir est celui qui induit le plus de résistance à l'insuline, les IP de dernière génération semblant avoir un meilleur profil de tolérance métabolique et notamment glucidique. Mais des données de suivi à long terme restent néanmoins nécessaires. La toxicité mitochondriale de certains INTI pourrait également intervenir dans le développement de l'insulino-résistance [30, 31]. Outre la toxicité de certains antiviraux sur l'adipocyte, le vieillissement des patients, les antécédents familiaux et personnels d'anomalies glucidiques et l'existence d'une obésité tronculaire majorent le risque de diabète de type 2.

Il est vraisemblable que les anomalies glucidiques observées chez les patients infectés par le VIH débutent par une insulino-résistance susceptible d'évoluer vers une intolérance

au glucose, puis un diabète, avec une vitesse de progression liée, là encore, au patient et au traitement antirétroviral. Cette insulino-résistance est plus importante chez les patients qui présentent une obésité tronculaire par augmentation de la graisse périviscérale ; il s'agit alors d'un syndrome métabolique, facteur de risque d'infarctus du myocarde et de décès.

Ces arguments épidémiologiques, étiopathogéniques et physiopathologiques sont en faveur d'une prise en charge précoce des troubles du métabolisme glucidique, surtout s'ils sont présents dans le cadre d'un syndrome métabolique. De plus, la présence d'un syndrome métabolique ou d'une lipodystrophie doit toujours conduire à proposer des mesures hygiéno-dietétiques et un dépistage régulier du diabète.

Diagnostic des troubles glucidiques

Jusqu'à présent, les recommandations se limitaient à la mesure de la glycémie à jeun. La mesure de l'insulinémie à jeun était proposée, appréciée de façon assez grossière, pour rechercher une résistance à l'insuline, et la mesure de la réponse à une charge orale en glucose était essentiellement réservée aux protocoles de recherche.

Compte tenu des données de prévalence des troubles glucidiques, il est recommandé désormais, chez un patient ayant soit une glycémie à jeun supérieur à 6,1 mmol/l sans diabète défini, soit un syndrome métabolique même si la glycémie est normale (< 6,1 mmol/l) (BIII), de réaliser un test de charge en glucose avec administration de 75 g de glucose et prélèvement de la glycémie à T0 et T120 minutes, et une mesure de l'insulinémie à jeun.

L'évolutivité potentielle de ces troubles glucidiques rend nécessaire une surveillance métabolique dont le rythme sera défini en fonction du patient (héritérité, facteurs de risque cardiovasculaires associés, modifications corporelles, habitudes de vie), du traitement antirétroviral prescrit (molécules diabétogènes potentielles), de la durée des traitements précédents. Le tableau 12-V rappelle la définition des troubles liés au métabolisme glucidique.

Tableau 12-V Définition des troubles liés au métabolisme glucidique

Résistance à l'insuline	Insulinémie à jeun ≥ 15 mU/l Indice de HOMA > 3 (glycémie à jeun × insulinémie à jeun/22,5)
Hyperglycémie à jeun	Glycémie à jeun ≥ 6,1 et < 7 mmol/l Glycémie à T120 min < 7,8 mmol/l
Intolérance au glucose	Glycémie à jeun < 7 mmol/l Glycémie à T120 min ≥ 7,8 mmol/l et < 11,1 mmol/l
Diabète	Glycémie à jeun (12 h) ≥ 7 mmol/l et/ou Glycémie à T120 min ≥ 11 mmol/l

Prise en charge des troubles du métabolisme glucidique

Prise en charge diététique

C'est une étape indispensable. L'enquête diététique réalisée par un spécialiste de la nutrition permet l'évaluation des apports alimentaires sur un plan quantitatif et qualitatif, révélant ainsi souvent une surconsommation glucidique (boissons sucrées), de graisses saturées et d'alcool. La restriction des apports sucrés permet de diminuer de façon conséquente non seulement la glycémie mais aussi le taux de triglycérides, pouvant ainsi éviter la prescription d'un agent hypolipémiant.

Le maintien, voire le renforcement des postes de diététiciennes dans les unités de prise en charge des personnes infectées par le VIH restent donc indispensables.

Activité physique

Le maintien d'une activité physique est capital car son bénéfice est parfaitement démontré. Le rôle du médecin thérapeute est fondamental dans le contexte et pour l'orientation vers des activités physiques adaptées à un patient qu'il connaît souvent de longue date. Ainsi, dans un essai contrôlé, le bénéfice de l'activité physique sur la teneur en graisse périviscérale et la résistance à l'insuline a pu être démontré [32].

Les sports d'endurance (30 minutes de marche par jour) sont recommandés. On peut proposer le vélo de rue ou d'appartement, la natation ou le jogging.

Adaptation du traitement antirétroviral (Ala)

La meilleure connaissance des mécanismes de survenue des troubles glucidiques chez les patients traités doit conduire le clinicien à une meilleure utilisation des antirétroviraux, en privilégiant, chaque fois que c'est possible, les molécules dotées d'un meilleur profil de tolérance métabolique. Cela est particulièrement vrai chez les patients ayant un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires, des antécédents familiaux de diabète, mais aussi chez les patients co-infectés par le VHC.

Les essais de modification de traitement antirétroviral ont essentiellement évalué l'impact sur le plan lipidique du remplacement d'un IP par un INNTI ou un INTI (abacavir, ténofovir). L'étude LIPNEFA sur 90 patients suivis pendant 24 mois après une substitution d'IP, principalement l'indinavir et le nelfinavir pour l'abacavir, l'efavirenz ou la névirapine, a mis en évidence une amélioration du profil glucidique dans les trois bras avec, cependant, une diminution non significative de l'index d'insulino-résistance [33]. L'atazanavir est l'IP actuellement disponible qui bénéficie du meilleur profil de tolérance glucidique. Si le profil de résistance du virus du patient le permet, il est recommandé de modifier le traitement antirétroviral [34].

Agents insulino-sensibilisateurs

Prise en charge de l'insulino-résistance

Seules la metformine et les glitazones ont été évaluées à ce jour dans des essais cliniques randomisés. Une amélioration de l'insulino-résistance avec une diminution de la graisse intraviscérale (cependant modeste) a ainsi pu être observée dans les essais évaluant la *metformine* en monothérapie chez des patients ayant une obésité viscérale avec insulino-résistance [35]. Les études évaluant la rosiglitazone en monothérapie chez les patients lipodystrophiques ont montré une amélioration significative de l'insulino-résistance mais avec une majoration des désordres lipidiques [36-38]. Une amélioration de la stéatose hépatique a également été mise en évidence dans l'un de ces essais [39].

Les *glitazones* (rosiglitazone [Avandia[®]] et pioglitazone [Actos[®]]) ont un délai d'action sur la glycémie de 6 à 12 semaines. Elles peuvent induire des œdèmes périphériques par rétention hydrique, pouvant expliquer une prise de poids (de l'ordre de 3 kg), et sont contre-indiquées chez les patients ayant un taux de transaminases supérieur à 2,5 N et en cas d'insuffisance cardiaque de stade 2. Les glitazones sont susceptibles d'interactions pharmacocinétiques avec certains antirétroviraux, notamment la névirapine [39]. L'association à l'insuline est, à ce jour, interdite en France.

Ces médicaments ne sont aujourd'hui commercialisés que dans le cadre du traitement du diabète avéré ; leur rôle dans le traitement de l'insulino-résistance et des lipodystrophies reste à évaluer précisément. Les glitazones semblent plutôt indiquées chez les patients ayant une lipoatrophie avec une insulino-résistance alors que la metformine semble avoir davantage sa place chez les patients ayant une obésité viscérale et une insulino-résistance.

Prise en charge du diabète sucré

En cas de diabète, le traitement et le suivi sont identiques à ce qui serait réalisé en dehors de la maladie VIH. Du fait de la prédominance de l'insulino-résistance dans la physiopathologie de ces diabètes, il semble logique de commencer les traitements par une ou plusieurs molécules insulino-sensibilisatrices (metformine, glitazones) avant d'utiliser les agents stimulateurs de l'insulino-sécrétion comme les glinides ou les sulfamides. Les risques potentiels d'acidose lactique avec la metformine semblent modestes si les contre-indications, en particulier chez les patients ayant une cytopathie mitochondriale, et les précautions d'emploi sont respectées. Il convient de surveiller la créatininémie et, éventuellement, les lactates.

Les apports caloriques ne doivent être diminués qu'en cas de surpoids. Dans tous les cas, il est conseillé de diminuer la consommation de sucres rapides et d'acides gras saturés et d'augmenter la consommation de fibres.

Enfin, il est indispensable de contrôler les autres facteurs de risque vasculaires et d'organiser le dépistage de la coronaropathie. Les complications dégénératives du diabète seront régulièrement recherchées (fond d'œil, recherche de microalbuminurie, dosage de la créatininé) et traitées.

En ce qui concerne le suivi des patients diabétiques traités, des travaux récents ont montré que les taux d'HbA1c sous-évaluent en moyenne de 12 p. 100 le niveau de la glycémie moyenne chez les patients infectés par le VIH. Au cas où l'HbA1c reste supérieure à 7 p. 100, une prise en charge en milieu spécialisé est préconisée [40].

SYNDROME MÉTABOLIQUE

Définition

C'est une entité qui, selon la définition du Panel national d'éducation sur le cholestérol, panel du traitement de l'adulte (NCEP ATP III), associe une obésité tronculaire, une hypertension artérielle, une hyperglycémie, une hypertriglycéridémie et une diminution du cholestérol HDL [41] (Tableau 12-VI). Une définition plus récente émise par l'International Diabète Federation propose des critères de définition de l'obésité viscérale : pour un tour de taille supérieur ou égal à 94 cm chez les hommes et à 80 cm chez les femmes, la valeur seuil de la glycémie est abaissée à 1 g/l. La définition du NCEP ATPIII nous paraît néanmoins plus appropriée dans le contexte et applicable de surcroît à une population pluri-ethnique.

La prévalence du syndrome métabolique chez les patients séropositifs varie de 17 à 40 p. 100 selon les séries, les définitions utilisées [42, 43] et l'âge des patients.

Tableau 12-VI Critères de définition du syndrome métabolique (NCEP ATP III)

Au moins 3 critères parmi les 5 suivants	
Obésité abdominale : tour de taille	> 102 cm chez l'homme > 88 cm chez la femme
Pression artérielle	≥ 130/85 mmHg
Triglycérides	> 1,5 g/l (1,7 mmol/l)
Cholestérol HDL	< 0,4 g/l (1 mmol/l) chez l'homme < 0,5 g/l (1,3 mmol/l) chez la femme
Glycémie	≥ 1,1 g/l (6,1 mmol/l)

Prise en charge du syndrome métabolique

Elle repose avant tout sur la prise en charge de l'insulino-résistance et/ou de l'obésité (AIII). Plusieurs travaux ont clairement démontré la relation entre l'obésité viscérale, l'insulino-résistance, l'hypertension artérielle et le risque thrombotique [44]. Compte tenu des données épidémiologiques de l'insulino-résistance chez les patients infectés par le VIH, sa prise en charge peut permettre en parallèle une amélioration de l'obésité viscérale. La prise en charge d'une dyslipidémie et d'une hypertension artérielle sera systématiquement associée, de même que celle de tous les facteurs de risque cardiovasculaires (tabac, sédentarité). Le dépistage régulier du diabète est indispensable. Une consultation de cardiologie est également conseillée pour organiser le dépistage régulier d'une atteinte coronaire, souvent asymptomatique (ECG d'effort, échographie cardiaque de stress...).

Diagnostic

La surveillance de la courbe pondérale reste en 2006 un élément clé de la prise en charge des personnes infectées par le VIH : une prise de poids peut en effet traduire une augmentation de la graisse périviscérale, comme cela a été montré dans l'étude ACTG 384 chez des patients naïfs, avec une corrélation entre la prise de poids dans les six premiers mois suivant l'instauration d'un traitement et la teneur en graisse périviscérale mesurée par DEXA-scan [47]. La mesure du tour de taille par le mètre ruban, bien corrélée à la teneur en graisse intraviscérale, est un moyen simple, reproductible et facilement réalisable dans le cadre d'une consultation médicale. Le recours à des techniques d'imagerie (DEXA-scan, scanner) est du domaine des protocoles de recherche.

Tableau 12-VII Diagnostic et surveillance d'un syndrome métabolique

	Critère diagnostique	Péodicité
Obésité tronculaire	Tour de taille > 102 cm (H) > 88 cm (F)	À l'instauration du traitement et à chaque changement, puis tous les 3 à 6 mois
Pression artérielle	Systolique ≥ 130 mmHg Diastolique ≥ 85 mmHg	Tous les 3 à 6 mois
Troubles glucidiques	Glycémie à jeun > 1,1 g/l (6,5 mmol/l)	Tous les 6 mois
Troubles lipidiques	Triglycérides > 1,5 g/l (1,7 mmol/l) Cholestérol HDL : < 0,4 g/l (H) (1 mmol/l) 0,5 g/l (F) (1,3 mmol/l)	Tous les 6 mois
Dépistage de l'atteinte vasculaire	Examen clinique ECG d'effort	Tous les 6 mois Tous les 3 ans
Prise en charge du tabagisme		

Prévention

Des recommandations concernant l'hygiène de vie, notamment l'activité physique, la cessation du tabagisme, un meilleur équilibre des apports alimentaires (réduction des apports sucrés), doivent désormais être systématiquement abordées lors des consultations de suivi. Deux essais cliniques récents réalisés chez des patients infectés par le VIH ont

confirmé l'impact bénéfique d'un régime pauvre en graisses et riche en fibres sur la surveillance d'un syndrome métabolique [45, 46]. Cette approche diététique pourrait être proposée aux patients nécessitant le maintien d'une combinaison thérapeutique à plus fort risque métabolique.

L'algorithme proposé dans ce chapitre sera adapté au profil de chaque patient (antécédents personnels et familiaux de troubles métaboliques, habitudes alimentaires, notion de surpoids) et prendra en compte la combinaison thérapeutique en cours ainsi que la durée d'exposition aux antirétroviraux (Figure 12-1).

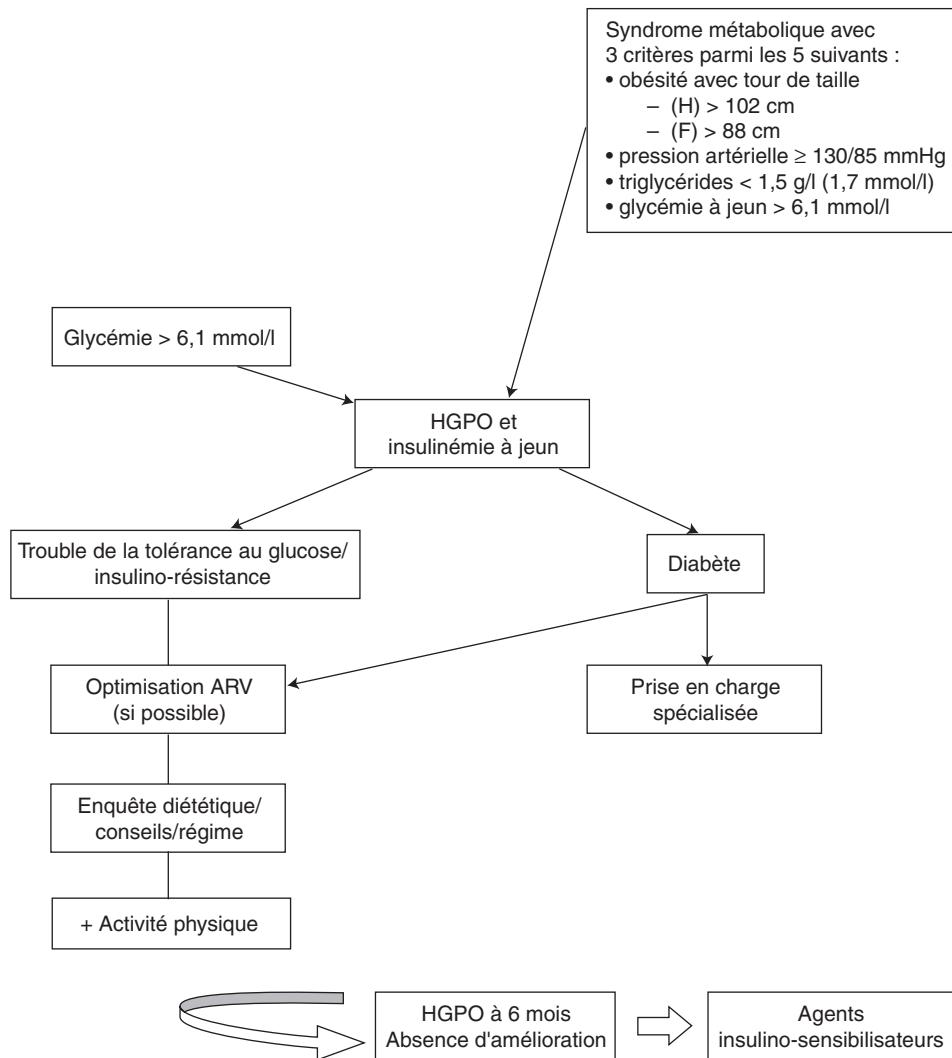


Figure 12-1 Algorithme de dépistage d'un syndrome métabolique (*voir Tableau 12-V*).

RISQUE CARDIOVASCULAIRE

L'identification relativement récente d'un sur-risque cardiovasculaire lié à la conjugaison de divers facteurs dont le tabagisme et les troubles métaboliques (glycémiques et lipidiques) dans une population qui vieillit explique une augmentation de la prévalence des événements cardio- et cérébrovasculaires chez les patients infectés par le VIH, qui risque de se majorer dans les années à venir. Plusieurs études épidémiologiques soulignent cette augmentation de risque [48-51]. Récemment, l'étude DAD portant sur 23 437 patients dont 24 p. 100 de femmes ayant un âge médian de 39 ans montre la survenue de 355 infarctus du myocarde (IDM) sur un suivi de 94 469 patients-années. Le risque relatif d'IDM, ajusté sur différentes variables comme le sexe, l'âge, le tabac, les antécédents cardiovasculaires personnels et familiaux est de 1,16 (IC 95 p. 100 : 1,10-1,23) par année de traitement anti-rétroviral comportant un IP et de 1,05 (IC 95 p. 100 : 0,98-1,13) par année de traitement avec un INNTI. Au total, l'ensemble des études plaide en faveur d'une association entre le risque cardio- et cérébrovasculaire et les complications métaboliques des traitements, en particulier la dyslipidémie, l'insulino-résistance, etc. (voir Chapitre 3). Il est indispensable que le risque cardiovasculaire de chaque patient soit évalué tout au long du suivi, que l'infection par le VIH soit traitée ou non. La prise en charge doit être globale et doit concerner les facteurs de risque dans leur totalité (voir Chapitre 5).

Facteurs de risque cardiovasculaires chez le patient infecté par le VIH

Les facteurs de risque « classiques » comme le tabac, l'âge, le surpoids et les antécédents familiaux sont identiques à ceux de la population générale, avec toutefois un tabagisme actif plus fréquent [52, 53] (Tableau 12-VIII). Dans l'étude prospective DAD, 56 p. 100 des patients étaient des fumeurs actifs ou sevrés, 2,8 p. 100 étaient diabétiques, 7,2 p. 100 hypertendus et 46 p. 100 présentaient une dyslipidémie définie par les critères du National Cholesterol Education Program III.

D'autres facteurs de risque ont été identifiés. Ainsi, la présence d'un dysfonctionnement endothérial, le rôle de l'infection et de l'inflammation chronique et les troubles de l'hémostase favorisent, en synergie avec les autres facteurs, la survenue d'événements cardiovasculaires. On peut résumer ici les paramètres spécifiques à cette population et qui semblent participer à l'augmentation du risque cardiovasculaire :

- traitement par IP d'une durée de plus de 2 ans ;
- obésité abdominale ;
- dyslipidémie : hypo-HDL, hypertriglycéridémie et augmentation des LDL petits et denses ;
- sédentarité, tabac ;
- augmentation du TNF- α , de l'IL-1 et de l'IL-6, du VCAM et de l'ICAM (protéines d'adhésion) et de l'épaisseur intima-média.

La Haute Autorité de Santé en 2005 a actualisé les facteurs de risque cardiovasculaires (voir Tableau 12-VIII).

Prise en charge des facteurs de risque (AII)

Compte tenu de l'incidence plus élevée de la morbi-mortalité d'origine cérébro- et cardiovasculaire des patients VIH+ traités par antirétroviraux, il est important :

- d'identifier les facteurs de risque cardiovasculaires chez les patients, qu'ils concernent : le comportement ou les habitudes de vie du patient (tabac, sédentarité, poids, alcool...) ; ses antécédents personnels ; les conséquences de son traitement antirétroviral et/ou sa maladie VIH (dyslipidémie, insulino-résistance...) ;

Tableau 12-VIII Facteurs de risque cardiovasculaires selon la Haute Autorité de Santé (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
Cholestérol HDL < 0,40 g/l (1 mmol/l). Facteur « protecteur »
Cholestérol HDL ≥ 0,60 g/l (1,5 mmol/l) : soustraire alors un risque au score de niveau de risque
Autres paramètres
– obésité abdominale (> 102 cm chez l'homme, > 88 cm chez la femme) ou obésité (IMC > 30)
– sédentarité (absence d'activité physique)
– consommation excessive d'alcool (> 3 verres chez l'homme, > 2 verres chez la femme)
Atteinte des organes cibles
– hypertrophie ventriculaire gauche
– microalbuminurie : 30 à 300 mg/24 h

– de prévenir l'émergence de certains facteurs de risque : renouveler les règles hygiéno-diététiques ; modifier les traitements antirétroviraux en cas de troubles métaboliques ; promouvoir l'exercice physique.

L'objectif principal dans la surveillance métabolique des patients VIH+ traités par les antirétroviraux est d'identifier, en prévention primaire, ceux qui sont à plus haut risque de présenter un événement cardiovasculaire afin d'intervenir médicalement en utilisant un traitement prophylactique dont l'efficacité est démontrée dans la population générale.

Ces patients doivent faire l'objet d'une consultation spécialisée : il est donc important que l'équipe de prise en charge du VIH identifie des correspondants cardiaques.

Dans la population générale, une faible dose d'aspirine est recommandée (75-325 mg/j) en prévention primaire chez les patients à haut risque de présenter un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire. Le traitement de la coronaropathie du patient infecté par le VIH est identique à celui du patient non porteur du VIH et doit utiliser toutes les techniques de revascularisation coronaire (angioplastie ou pontage aortocoronaire). Le bénéfice de ces techniques est en cours d'évaluation comparativement à la population non-VIH.

Hypertension artérielle

Compte tenu du risque cardiovasculaire, il est particulièrement important de dépister et de traiter l'hypertension artérielle. Celle-ci sera prise en charge selon les mêmes recommandations que dans la population générale en respectant les interactions médicamenteuses (inhibiteur calcique déconseillé, antagonistes du système rénine-angiotensine à privilégier).

Le tableau 12-IX rappelle les grands principes des dernières recommandations de la Haute Autorité de Santé, datant de 2005.

Tableau 12-IX Hypertension artérielle. Recommandations 2005 de la Haute Autorité de Santé : ce qu'il faut retenir

- La décision de la prise en charge du patient hypertendu repose à la fois sur les valeurs de la pression artérielle et sur le niveau de risque cardiovasculaire global
- L'augmentation du risque de morbi-mortalité cardiovasculaire est directement liée à l'élévation de la pression artérielle selon une relation continue, à partir de 115/75 mmHg (grade B)
 - Au-delà de 50 ans, la pression artérielle systolique (PAS) est un facteur pronostique du risque cardiovasculaire plus important que la pression artérielle diastolique (PAD), d'autant plus chez les sujets les plus âgés (grade B)
 - Cette relation continue entre le niveau de la PA et le risque cardiovasculaire ne permet pas de déterminer un seuil précis d'HTA
 - L'objectif thérapeutique est de réduire la pression artérielle à :
 - 130/80 mmHg chez le patient diabétique et le patient insuffisant rénal (+ protéinurie < 0,5 g/l)
 - 140/90 mmHg dans les autres cas

TOXICITÉ MITOCHONDRIALE

Physiopathologie

La toxicité mitochondriale liée aux traitements antirétroviraux, et en particulier aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), peut se présenter comme une toxicité d'organe et/ou une toxicité générale dont la forme ultime est l'acidose lactique.

Le mécanisme principal proposé est l'inhibition de l'ADN polymérase par les INTI avec dysfonctionnement mitochondrial. Cette inhibition induit une altération de la production d'ATP, de la régulation de la production de radicaux libres et des mécanismes d'apoptose. La toxicité mitochondriale est au cœur des problèmes de lipodystrophie, des conséquences métaboliques qui en découlent, et probablement au centre des mécanismes de vieillissement accéléré (risque néoplasique et/ou neurologique à long terme).

Tous les INTI n'ont pas le même potentiel de toxicité mitochondriale, que ce soit *in vitro* ou *in vivo* : sont plus souvent en cause la stavudine et la didanosine. Par le biais de mécanismes d'action différents, on peut proposer une toxicité mitochondriale décroissante de stavudine, didanosine, zidovudine vers ténofovir, lamivudine, emtricitabine, abacavir. La toxicité est aussi dose-dépendante et temps-dépendante.

Certaines associations majorent la toxicité mitochondriale : stavudine + didanosine, ribavirine + didanosine ou stavudine, ténofovir + didanosine.

L'âge est un facteur aggravant la différence de tolérance clinique entre les individus qui peut dépendre de différences pharmacocinétiques ou d'une susceptibilité individuelle au niveau mitochondrial.

Aspects cliniques

Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication rare mais extrêmement sévère des traitements par les INTI. Le tableau clinique comprend souvent des troubles digestifs conduisant rapidement à une altération de l'état général avec dyspnée et défaillance multiviscérale (cardiaque, rénale, hépatique ou neurologique...). Biologiquement, le lactate (mesure artérielle) se situe au-delà de 5 mmol/l et le pH est inférieur à 7,35.

Des facteurs de risque ont pu être identifiés tels que le sexe féminin, la grossesse, en particulier durant le dernier trimestre, la durée cumulée de l'exposition aux INTI ainsi que la surcharge pondérale.

Le diagnostic d'acidose lactique impose l'interruption du traitement antirétroviral et le transfert en soins intensifs pour un traitement symptomatique.

Atteinte mitochondriale diffuse

Celle-ci est plus fréquente. Le tableau clinique peut comporter une perte de poids modérée, mais inexpiquée, et surtout une fatigabilité à l'effort avec une baisse des performances, le plus souvent dans un contexte de lipoatrophie et parfois déjà un aspect de vieillissement accéléré. Biologiquement peuvent s'associer une hypertransaminasémie et une hyperlactatémie.

Atteintes spécifiques d'organe

Il peut s'agir d'une myopathie, plus souvent associée à la zidovudine, d'une neuropathie périphérique (stavudine, didanosine), d'une pancréatite plus particulièrement avec la didanosine ou la stavudine, d'une tubulopathie rénale (ténofovir) qui peut aller jusqu'au syndrome de Fanconi.

À niveau de deux organes, la toxicité s'exprime sur le long terme : le tissu adipeux avec la lipoatrophie et le foie avec la stéatohépatite. La lipoatrophie est surtout induite par les inhibiteurs de la thymidine (stavudine > zidovudine) et son lien avec la toxicité mitochondriale est bien établi. Les stéatohépatites, difficiles à diagnostiquer et souvent méconnues, sont probablement plus fréquentes et plus graves que le bilan biologique hépatique ne le laisse préjuger (les biopsies réalisées chez des patients suspects de lésions mitochondrielles et ne présentant qu'une hypertransaminasémie isolée modérée montrent des lésions sévères), et leur potentiel évolutif à long terme vers la cirrhose reste à évaluer. En l'absence de co-infection par les virus des hépatites, il faut proposer une exploration hépatique, en particulier une biopsie, en cas d'hypertransaminasémie prolongée non expliquée par d'autres facteurs.

La toxicité mitochondriale chez les nouveau-nés exposés in utero est traité dans le chapitre 6.

Diagnostic

Il n'existe aucun marqueur biologique utilisable en routine pour diagnostiquer une toxicité mitochondriale.

L'*hyperlactatémie* est assez spécifique, mais elle est tardive ; cette mesure doit être réalisée si l'on évoque une toxicité mitochondriale diffuse. La mesure systématique de la lactatémie n'est pas contributive ; elle n'est pas un facteur prédictif.

La *mesure de l'ADN mitochondrial* n'est valide que si elle est faite dans l'organe concerné par la toxicité et n'est pas corrélée à la gravité clinique. Il n'y a pas, en pratique clinique, d'intérêt à réaliser le dosage de l'ADN mitochondrial dans les PBMC.

La *biopsie du tissu* et l'analyse des mitochondries sont des examens qui ne sont pas réalisables en clinique courante (technicité et agressivité de la biopsie).

L'*imagerie* n'est pas contributive.

Conduite à tenir en cas de toxicité mitochondriale

Modification du traitement antirétroviral (Alla)

Devant une *toxicité spécifique* d'un organe, il est recommandé de changer d'INTI : arrêter la stavudine et la didanosine devant une neuropathie, la zidovudine devant une myopathie, la stavudine devant une lipoatrophie, le ténofovir devant une toxicité tubulaire rénale. D'une façon générale, si l'on soupçonne une toxicité mitochondriale, il faut se passer des dérivés thymidiniques (stavudine ou zidovudine) et de la didanosine.

Devant une *toxicité plus générale*, il est licite d'essayer de se passer des analogues de la thymidine et de la didanosine. Dans ces cas, on peut construire soit un traitement anti-rétroviral avec des INTI moins toxiques (lamivudine, emtricitabine, abacavir ou ténofovir), soit un traitement dépourvu d'INTI, soit une association d'IP/r ou un IP/r et un INNTI.

Pour les patients ayant présenté une toxicité mitochondriale à plusieurs INTI ou ayant été exposés à de nombreuses années d'INTI toxiques, on peut proposer des schémas thérapeutiques sans INTI. Ces modifications de traitement imposent d'avoir réévalué l'histoire thérapeutique des patients et les résistances virologiques éventuelles pour ne pas courir le risque d'une moindre efficacité antirétrovirale.

Les possibilités et la vitesse de régression des anomalies cliniques dépendent des atteintes. L'acidose lactique et l'anémie régressent assez rapidement, la lipotrophie et les neuropathies ne régressent que très lentement, sur plusieurs mois, voire persistent ; en revanche, la sensation de fatigabilité et de baisse des performances s'améliore en quelques semaines.

La prise en charge des neuropathies, souvent invalidantes, doit faire appel à la compétence d'un neurologue spécialisé ou à celle des centres antidouleur, après avoir au mieux aménagé le traitement antirétroviral.

Traitements curatifs

La supplémentation en vitamines et oligo-éléments ou l'utilisation de l'uridine n'ont pas encore été suffisamment évaluées dans des essais contrôlés pour qu'une conclusion formelle sur leur efficacité soit possible.

COMPLICATIONS HÉPATIQUES

La cytolysé hépatique est un événement fréquent dans le suivi d'un malade infecté par le VIH, en particulier s'il est traité par antirétroviraux. En effet, tous les médicaments anti-rétroviraux sont potentiellement hépatotoxiques. De plus, la co-infection fréquente par le VIH et les virus des hépatites B ou C, la consommation concomitante de toxiques rendent parfois difficile la démarche diagnostique.

L'importance de l'élévation des transaminases, ou grade, est définie différemment pour les antirétroviraux de la classification OMS :

- grade 1 : $1 < \text{ASAT/ALAT} < 2,4 \times \text{limite supérieure à la normale (ULN)}$;
- grade 2 : $2,5 < \text{ASAT/ALAT} < 4,9 \times \text{ULN}$;
- grade 3 : $5 < \text{ASAT/ALAT} < 9,9 \times \text{ULN}$;
- grade 4 : $\text{ASAT/ALAT} > 10 \times \text{ULN}$.

Physiopathologie

Les mécanismes de l'hépatotoxicité des antirétroviraux ne sont pas très bien connus. Pour la névirapine ou l'abacavir, il s'agit de réactions immuno-allergiques. Celles-ci surviennent dans les 4 à 12 semaines après l'initiation du traitement. Une toxicité hépatique directe, plus tardive, peut s'observer avec un grand nombre d'antirétroviraux dans des délais pouvant aller de 24 à 48 semaines après le début du traitement. La toxicité peut être indirecte via la survenue de troubles de la régulation de la glycémie et/ou des lipides. Dans ces cas, les lésions hépatiques observées sont une stéatose associée ou non à de l'inflammation et une fibrose. Ces lésions sont analogues à celles observées dans la stéatohépatite non alcoolique, mais paraissent plus sévères [64]. Le risque d'évolution à long terme vers la cirrhose existe, mais il n'est pas actuellement évalué. Enfin, les INTI peuvent être à l'origine de mitochondropathies entraînant une stéatose microvacuolaire parfois associée à une

fibrose hépatique. Chez les patients co-infectés par le VHC, la prévalence observée de la stéatose hépatique est de 4 p. 100 en l'absence de stavudine et de 21 p. 100 en cas d'administration de stavudine.

Prévalence et facteurs de risque

Devant une élévation des transaminases, l'imputabilité d'un antirétroviral est souvent difficile à établir, d'une part, car les antirétroviraux sont utilisés en association et, d'autre part, parce que d'autres médicaments ou des toxiques (alcool) peuvent s'y associer.

Cependant, sont associées plus fréquemment à une toxicité hépatique les molécules suivantes :

- INTI : stavudine, didanosine ;
- INNTI : névirapine, efavirenz ;
- IP : tipranavir, indinavir, atazanavir.

En ce qui concerne la névirapine, le risque est majoré chez la femme enceinte (*voir Chapitre 6*) et en cas de taux de lymphocytes CD4 supérieur ou égal à 250/mm³ et, chez l'homme, pour des CD4 supérieurs à 400/mm³.

Une élévation des phosphatases alcalines peut également refléter une toxicité médicamenteuse hépatique. Enfin, une élévation isolée, parfois importante, de la bilirubine libre est fréquente avec l'utilisation de l'indinavir et surtout de l'atazanavir. Cette élévation, secondaire à un trouble de la conjugaison de la bilirubine, peut être associée à un ictere, mais ne s'accompagne pas de lésion hépatique et peut être acceptable.

Certains facteurs de risque d'hépatotoxicité des antirétroviraux sont maintenant bien identifiés. L'hépatotoxicité des antirétroviraux chez les patients co-infectés avec les virus des hépatites est développée dans le chapitre 11. La consommation chronique et excessive de boissons alcoolisées est un facteur aggravant.

Dans ces cas, et plus généralement lorsqu'il existe une élévation des ALAT/ASAT avant l'introduction d'une nouvelle combinaison thérapeutique, une surveillance plus rapprochée des ALAT/ASAT est recommandée (tous les 2 à 3 mois).

Conduite à tenir en cas d'élévation des ALAT/ASAT après l'introduction d'une combinaison d'antirétroviraux (AIII)

En cas d'*élévation des transaminases*, il faut rechercher des signes d'hypersensibilité (rash cutané), des signes de gravité (ictère, signes d'encéphalopathie hépatique, élévation de la bilirubine conjuguée, chute du taux de prothrombine). Dans ces cas, tous les traitements devront être interrompus avant de mener des investigations complémentaires.

En cas d'*élévation asymptomatiques des ALAT*, il faut préciser par l'interrogatoire la prise de nouveaux médicaments (antirétroviraux et autres médicaments) et la chronologie des événements ainsi que la consommation d'autres toxiques (alcool, drogues). Il est nécessaire de vérifier l'absence d'infection aiguë virale A, B ou C, en particulier chez les patients non vaccinés ou ayant des pratiques à risque, et modifier le traitement antirétroviral en l'absence d'autres causes d'hépatite, en essayant de remplacer les antirétroviraux les plus hépatotoxiques.

Chez un *patient co-infecté par le VHB ou le VHC*, une hépatite de restauration immune peut être à l'origine d'une augmentation des ASAT/ALAT. Il ne s'agit pas véritablement d'une toxicité médicamenteuse, mais d'un phénomène lié à une réaction immunitaire contre le VHB ou le VHC. Néanmoins, cette réaction aboutit exceptionnellement à une élimination du virus B ou C. Elle peut être à l'origine d'une progression des lésions hépatiques. N'étant pas dépendante d'un traitement particulier, ces hépatites peuvent se reproduire avec d'autres associations d'antirétroviraux.

En cas de co-infection par le VHB, l'élévation des ALAT/ASAT peut ne pas être liée à une hépatotoxicité et être secondaire à : a) une activité anti-VHB du ténofovir, de l'emtricitabine ou de la lamivudine ; b) une interruption de ces anti-VHB ; c) une résistance du VHB aux anti-VHB ; ou d) une surinfection par le virus delta.

En cas d'*élévation chronique des ALAT/ASAT sans cause évidente*, il s'agit souvent d'une élévation des ALAT modérée et asymptomatique, évoluant depuis de nombreux mois sans qu'il soit possible d'identifier une cause particulière. C'est dans cette situation qu'il faut suspecter un syndrome métabolique (insulino-résistance) et/ou une toxicité mitochondriale. La biopsie hépatique peut être utile car elle peut montrer des lésions de stéatohépatite qui peuvent nécessiter une approche thérapeutique spécifique. Des anomalies relativement modestes peuvent parfois être la seule manifestation de lésions histologiques évoluées avec cirrhose. Toute anomalie persistante des transaminases doit faire l'objet d'une exploration spécifique (AIII).

COMPLICATIONS OSSEUSES

Épidémiologie

La prévalence de l'ostéoporose (T-score < -2,5 DS) chez les patients infectés par le VIH varie de 3 à 22 p. 100, celle de l'ostéopénie (T-score entre -1 et -2,5) de 23 à 65 p. 100 selon les études. La plupart des études concernent des hommes âgés en moyenne de 40 ans. Chez la femme ménopausée, le risque d'ostéoporose paraît nettement majoré (42 versus 23 p. 100 chez les femmes non VIH) [72-74].

Des données préliminaires de l'étude ANRS 120 FOSIVIR montrent, lors du « screening » pour l'inclusion au 24 février 2006, une prévalence de l'ostéoporose de 13,5 p. 100 chez les hommes et de 1,7 p. 100 chez les femmes (sur 601 patients « screenés » en tout, d'un âge médian de 46,3 ans pour les hommes et de 40,1 ans pour les femmes). Les prévalences de l'ostéopénie étaient respectivement de 49 et 29 p. 100.

Les facteurs les plus régulièrement associés à l'ostéopénie sont l'âge, le faible IMC (actuel ou passé), la corticothérapie et l'ancienneté de l'infection [74]. Bien que la prévalence des fractures, complications de l'ostéoporose, soit faible, la prolongation de la survie de ces patients incite à considérer ce problème afin d'envisager une prévention.

Prise en charge

Indications

L'ostéoporose peut être associée à l'infection par le VIH, quels que soient la durée de la maladie, sa sévérité ou ses traitements. Il est recommandé de prendre en compte les facteurs de risque habituels d'une ostéoporose (Afssaps 2005) :

- âge ;
- T-score du rachis lombaire et/ou de l'extrémité supérieure du fémur ;
- antécédent personnel de fracture ;
- corticothérapie ancienne ou actuelle ;
- antécédent de fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez les parents du premier degré ;
- insuffisance de masse corporelle ;
- troubles neuromusculaires ou orthopédiques ;
- tabagisme.

Il n'y a pas d'examen biologique utile à réaliser pour dépister l'ostéopénie ou l'ostéoporose. 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.

Si le T-score est inférieur à -2,5, 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...). S'il existe une ostéopénie isolée (T-score > -2,5 et < -1), des mesures préventives seront proposées et la densitométrie osseuse sera refaite après 2 ou 3 ans.

Traitements médicamenteux

Dans tous les cas, les apports alimentaires en calcium doivent être évalués et une supplémentation calcique sera prescrite en cas de carence d'apport. Une carence en vitamine D doit être traitée.

Un traitement médicamenteux de l'ostéoporose est recommandé chez les sujets ostéoporotiques (T-score < -2,5) ayant un autre facteur de risque de fracture pathologique (âge, antécédent de fracture, tabagisme, faible poids, immobilisation, corticothérapie actuelle ou ancienne). Ce traitement devra être institué en collaboration avec un rhumatologue. Le traitement de choix porte sur la classe des bisphosphonates, du fait d'une augmentation des marqueurs de résorption chez ces patients et de l'efficacité antifracturaire de tels traitements. On utilisera le Fosamax® ou l'Actonel®, en prévenant le patient des effets digestifs possibles.

Ces médicaments sont validés dans l'ostéoporose primitive de l'homme ou post-ménopausique de la femme. Les études disponibles chez le sujet porteur du VIH ont comporté de faibles effectifs, mais donnent des résultats positifs sur la masse osseuse [76, 77].

Prévention

La prévention consiste à maintenir des apports alimentaires suffisants en calcium (800 mg/j) et à éviter l'amaigrissement. Une activité physique régulière en charge (marche) est bénéfique. Le tabagisme doit être proscrit et la prescription de corticoïdes au long cours évitée.

Chez la femme non ménopausée, on doit discuter le traitement, lorsqu'elle existe, d'une carence hormonale avec aménorrhée. Cependant, l'indication et le choix d'un tel traitement hormonal doivent être évalués en fonction du risque cardiovasculaire.

Ostéonécrose

L'ostéonécrose est rare mais plus fréquente dans la population VIH que dans la population générale [78, 79]. Dans une étude réalisée à partir de la base hospitalière française sur 56 393 sujets, l'incidence de l'ostéonécrose est de 45 cas pour 10 000 patients-années. Outre les facteurs de risque classiques, trois facteurs de risque spécifiques de l'infection par le VIH sont identifiés : l'existence d'un SIDA, un nadir de CD4 bas et, enfin, la durée d'exposition aux traitements antirétroviraux [75].

Il n'y a pas de spécificité de prise en charge par rapport aux ostéonécroses 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.

Points forts

- Les complications métaboliques constituent un risque bien identifié des traitements antirétroviraux. Elles entrent dans la genèse des troubles de la répartition des graisses et du risque cardiovasculaire.
- La prévalence de la lipodystrophie reste élevée.
- La lipoatrophie est associée à l'utilisation de certains INTI thymidiniques (stavudine et, dans une moindre mesure, zidovudine). Leur exclusion d'un régime thérapeutique permet de réduire le risque de la lipoatrophie.
- La lipoatrophie a un retentissement psychologique important sur les patients. Il est possible de proposer une intervention correctrice, surtout au niveau du visage.
- Les statines sont aujourd'hui le traitement de référence pour abaisser le taux de cholestérol LDL. Seules certaines statines peuvent être utilisées.
- L'insulino-résistance joue un rôle important dans la genèse des troubles métaboliques observés au cours de l'infection par le VIH.
- La survie prolongée des patients impose de prendre en compte les paramètres métaboliques et les facteurs de risque cardiovasculaires dans le suivi du patient.

Le groupe d'experts recommande :

- de prévenir la lipodystrophie en évitant d'utiliser les INTI thymidiniques, en particulier la stavudine à chaque fois qu'une alternative existe (Ala) ;
- de modifier le traitement antirétroviral en cas de complications au profit de molécules moins toxiques (Ala) ;
- d'obtenir la prise en charge financière par l'Assurance maladie des mesures correctrices de la lipoatrophie entraînant un handicap fonctionnel (BIII) ;
- de réaliser tous les ans un bilan lipidoglycidique chez tous les patients. Un test de charge en glucose et une insulinémie à jeun doivent être réalisés en cas de syndrome métabolique et/ou de glycémie élevée (BIII) ;
- d'organiser la prise en charge pluridisciplinaire des facteurs de risque cardiovasculaires, en particulier du tabagisme au sein des COREVIH.

BIBLIOGRAPHIE

Anomalies de la répartition des graisses

1. 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) with 130 patients. 13th CROI, Denver, 2006, abstract 151LB.
2. SAVES M, RAFFI F, CAPEAU J et al. and the Antiproteases Cohorte (APROCO) Study Group. Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis, 2002, 34 : 1396-1405.
3. THIÉBAUT R, DAUCOURT V, MERCIÉ P et al. Lipodystrophy, metabolic disorders, and human immunodeficiency virus infection : Aquitaine cohort, France, 1999 en Aquitaine. Clin Infect Dis, 2000, 31 : 1482-1487
4. GALLANT JE, STASZEWSKI S, POZNIAK AL et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients : a 3-year randomized trial. JAMA, 2004, 292 : 191-201.

5. BRINKMAN K, SMEITINK JA, ROMIJN JA et al. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviraltherapy-related lipodystrophy. *Lancet*, 1999, **354** : 1112-1115.
6. NOLAN D, HAMMOND E, MARTIN A et al. Mitochondrial DNA depletion and morphologic changes in adipocytes associated with nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy. *AIDS*, 2003, **17** : 1329-1338.
7. MALLA SA, JOHN M, MOORE CB et al. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS*, 2000, **14** : 1309-1316.
8. MARTIN A, SMITH DE, CARR A et al. Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir : the MITOX Extension Study. *AIDS*, 2004, **18** : 1029-1036.
9. MURPHY R, ZHANG J, HAFNER R et al and ACTG A5110 Team. Peripheral and visceral fat changes following a treatment switch to a nonthymidine analogue or nucleoside-sparing regimen in patients with peripheral lipoatrophy : 48-week final results of ACTG A5110, a prospective, randomized multicenter clinical trial. *13th CROI*, Denver, 2006, abstract 755.
10. VALANTIN MA, LANOY E, BENTATA M et al. Maintenance of virological suppression and impact on lipoatrophy of NRTI-sparing regimen in antiretroviral treated patients : NONUKE ANRS 108 study. *10th European AIDS Conference*, Dublin, 2005, abstract PS5/2.
11. LEVAN P, NGUYEN TH, LALLEMAND F et al. Correction of facial lipoatrophy in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy by injection of autologous fatty tissue. *AIDS*, 2002, **16** : 1985-1987.
12. VALANTIN MA, AUBRON-OLIVIER C, GHOSN J et al. Polylactic acid implants (New-Fill[®]) to correct facial lipoatrophy in HIV-infected patients : results of an open-label study (VEGA). *AIDS*, 2003, **17** : 2471-2478.
13. Arrêté du remboursement de l'acte d'injection : J.O. du 30 décembre 2004, code QZLB002. Arrêté du remboursement du New Fill[®] : J.O. du 15 février 2005. Avis de la HAS sur : www.has-sante.fr.
14. CARBONNEL E, CLAUDY A. Correction par Eutrophill[®] des lipoatrophies faciales des malades infectés par le VIH. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2005, **132** : 521-524.
15. ORLANDO G, GUARALDI G, PEDONE A et al. Effectiveness and durability of polyacrylamide hydrogel injections for treating HIV-related facial lipoatrophy : abstract 44. *7th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV*, Dublin, 2005.
16. Demande d'aide exceptionnelle auprès des CPAM, procédure individuelle soumise à conditions de ressources et au degré d'handicap fonctionnel (pour remboursement prothèses de fesses).
17. CARR A, WORKMAN C, CAREY D et al. No effect of rosiglitazone for treatment of HIV-1 lipoatrophy : randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, **363** : 429-438.
18. PATRICK WG, MALLON JM et al. Effect of pravastatin on body composition and markers of cardiovascular disease in HIV-infected men-a randomized, placebo-controlled study. *AIDS*, 2006, **20** : 1003-1010.
19. SUTINEN J, WALKER UA, SEVASTIANOVA K et al. Uridine supplementation increases subcutaneous fat in patients with HAART-associated : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *7th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV*, Dublin, 2005, abstract n° 5.

Anomalies du métabolisme lipidique

20. DUBE MP, STEIN JH, ABERG JA et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy : recommendations of the HIV medicine association of the infectious disease society of America and the Adult AIDS Clinical Trial Group. *Clin Infect Dis*, 2003, **37** : 613-627.
21. SAIVES M, CHÈNE G, DUCIMETIÈRE P et al. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis*, 2003, **37** : 292-298.
22. JERICO C, GIMENO JL, KNOBEL H et al. Metabolic syndrome among HIV-infected patients. Prevalence, characteristics, and related factors. *Diabetes Care*, 2005, **28** : 144-149.
23. FONTAS E, VAN LETH F, SABIN CA et al. Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy : are different antiretroviral drugs associated with different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles ? *J Infect Dis*, 2004, **189** : 1056-1074.
24. FISAC C, FUMEMRO E, CRESPO M et al. Metabolic benefits 24 months after replacing a protease inhibitor with abacavir, efavirenz or nevirapine. *AIDS*, 2005, **19** : 917-925.

25. JOHNSON M, GRINSZTJN B, RODRIGUEZ C et al. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patient with multiple virologic failures. AIDS, 2006, 20 : 711-718.
26. VAN LETH F, PHANUPHAK P, STROES E et al. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naïve patients infected with HIV-1. PLoS Med, 2004, 1 : e19.
27. GALLANT J, DEJESUS E, ARRIBAS JR et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. N Engl J Med, 2006, 354 : 251-260.
28. SAVES M, RAFFI F, CAPEAU J et al. Factor related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy, CID, 2002, 34 :1396-1405.
29. BROWN T, COLE S, 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 : 1179-1184.
30. BROWN T, LI X, COLE SR et al. Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is associated with insulin resistance markers in the Multicenter AIDS Cohort Study. AIDS, 2005, 19 : 1375-1383.
31. ECKEL R, GRUNDY S, ZIMMET P. The metabolic syndrome Lancet, 2005, 365 : 1415
32. ROUBENOFF R, SCHMITZ H, BAIROS L et al. Reduction of abdominal obesity in lipodystrophy associated with human immunodeficiency virus infection by means of diet and exercise : case report and proof of principle. CID, 2002 : 2002-2034.
33. FISAC C, FUMERO E, CRESPO M et al. Metabolic benefits 24 months after replacing a protease inhibitor with abacavir, efavirenz or nevirapine. AIDS, 2005, 19 : 917-925.
34. SHIKUMA CM, HU N, MILNE C, YOST et al. Mitochondrial DNA decrease in subcutaneous adipose tissue of HIV-infected individuals with peripheral lipodystrophy. AIDS, 2001, 15 : 1801-1809.
35. CARR A, WORKMAN C, CAREY D et al. No effect of rosiglitazone for treatment of HIV1 lipoatrophy : randomised, double-blind, placebo- controlled trial. Lancet, 2004, 363 : 429-438
36. HADIGAN C, JESTE S, ANDERSON EJ et al. Modifiable dietary habits and their relation to metabolic abnormalities in men and women with human immunodeficiency virus infection and fat redistribution. Clin Infect Dis, 2001, 33 : 710-717.
37. HADIGAN C, MEIGS JB, RABE J et al. Framingham Heart Study. Increased PAI-1 and tPA antigen levels are reduced with metformin therapy in HIV-infected patients with fat redistribution and insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86 : 939-943.
38. SUTINEN J, WALKER UA SEVASTIANOVA A et al. Uridine supplementation increases subcutaneous fat in patients with HAART-associated- a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 7th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, Dublin, 2005, abstract n° 5.
39. HADIGAN C, YAWETZ S, THOMAS A et al. Metabolic effects of rosiglitazone in HIV lipodystrophy : a randomized, controlled trial. Ann Intern Med, 2004, 140 : 786-794.
40. VIGOUROUX C et al. 7th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, Dublin, 2005, oral n° 5.
- Syndrome métabolique
41. Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. JAMA, 2001, 285 : 2486-2497.
42. GAZZARUSO C, SACCHI P, PGARZANITI A et al. Prevalence of metabolic syndrome among HIV patients. Diabetes Care, 2002, 25 : 1253-1254.
43. JERICÓ C, KNOBEL H, MONTERO M et al. J. Metabolic syndrome among HIV-infected patients : prevalence, characteristics, and related factors. Diabetes Care, 2005, 28 : 132-137.
44. PEIRIS AN, SOTHMANN MS, HOFFMANN RG et al. Adiposity, fat distribution, and cardiovascular risk. Ann Intern Med, 1989, 110 : 867-872.
45. HADIGAN C, JESTE S, ANDERSON EJ et al. Modifiable dietary habits and their relation to metabolic abnormalities in men and women with human immunodeficiency virus infection and fat redistribution. Clin Infect Dis, 2001, 33 : 710-717.
46. HENDRICKS KM, DONG KR, TANG AM et al. High-fiber diet in HIV-positive men is associated with lower risk of developing fat deposition. Am J Clin Nutr, 2003, 78 : 790-795.
47. DUBE MP, PARKER RA, TEVAS P et al. Glucose metabolism, lipid, and body fat changes in antiretroviral-naïve subjects randomized to nelfinavir or efavirenz plus dual nucleosides. AIDS, 2005, 19 : 1807-1818.

Risque cardiovasculaire

48. FRIIS-MOLLER N, SABIN CA, WEBER R et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med, 2003, 349 : 1993-2003.

49. MARY-KRAUSE M, COTTE L, SIMON A et al. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. AIDS, 2003, 17 : 2479-2486.
50. D'ARMINIO A, SABIN CA, PHILLIPS AN et al. Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. AIDS, 2004, 18 : 1811-1817.
51. FRIIS-MØLLER N, WEBER R, REISS P et al Cardiovascular disease risk factors in HIV patients - association with antiretroviral therapy. Results from the D:A:D study. AIDS, 2003, 17 : 1179-1193.
52. SAVES M, CHÈNE G, DUCIMETIÈRE P et al. Risks factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. Clin Infect Dis, 2003, 37 : 292-298.
53. FRIIS-MØLLER N, REISS P, EL-SADR W et al. Exposure to PI and NNRTI and risk of myocardial infarction : results from the D:A:D study. CROI, Denver, 2006, abstract 144.

Toxicité mitochondriale

54. NOLAN D, MALLAL S. Complications associated with NRTI therapy : update on clinical features and possible pathogenic mechanisms. Antivir Therapy, 2004, 9 : 849-863.
55. WALKER UA, SETZER B, VENHOFF N et al. Increased long term mitochondrial toxicity in combinations of nucleoside analog-reverse-transcriptase inhibitors. AIDS, 2002, 16 : 2165-2173.
56. BANI-SADR F, CARRAT F, POL S et al. Risk factors for symptomatic mitochondrial toxicity in HIV/ HCV co-infected patients during interferon plus ribavirin based therapy. J Acquir Immune Defic Syndr, 2005, 40 : 47-52.
57. GERARD Y, MAULIN L, YAZDANPANAH Y et al. Symptomatic hyperlactataemia : an emerging complication of antiretroviral therapy. AIDS, 2000, 14 : 2723-2730.
58. GOUGEON ML, PENICAUD L, FROMENTY B et al. Adipocytes targets and actors in the pathogenesis of HIV-associated lipodystrophy and metabolic alterations. Antiv Ther, 2004, 9 :161-177.
59. BRINKMAN K. Editorial response : hyperlactatemia and hepatic steatosis as features of mitochondrial toxicity of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. Clin Infect Dis, 2001, 31 :167-169.
60. LEMOINE M, BARBU V, GIRARD PM et al. Altered hepatic expression of SREBP-1 and PPARgamma is associated with liver injury in insulin-resistant lipodystrophic HIV-infected patients. AIDS, 2006, 14 : 387-395.
61. LONERGAN JT, McCOMSEY GA, FISHER RL et al. Lack of recurrence of hyperlactatemia in HIV-infected patients switched from stavudine to abacavir or zidovudine. J Acquir Immune Defic Syndr, 2004, 36 : 935-942.
62. MARTIN A, SMITH DE, CARR A et al. Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir, the Mitox extension study. AIDS, 2004, 18 : 1029-1036.

Complications hépatiques

63. SULKOWSKI MS, MEHTA SH, CHAISSON RE et al. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. AIDS, 2004, 18 : 2277-2284.
64. COOPER CL, PARBHAKAR MA, ANGEL JB. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy containing dual versus single protease inhibitors in individuals coinfecté avec le virus de l'hépatite C et le virus d'immunodéficience humaine. Clin Infect Dis, 2002, 34 : 1259-1263.
65. LIVRY C, BINQUET C, SGRO C et al. Acute liver enzyme elevations in HIV-1-infected patients. HIV Clin Trials, 2003, 4 : 400-410.
66. NUNEZ M, LANA R, MENDOZA JL et al. Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr, 2001, 27 : 426-431.
67. PUOTTI M, TORTI C, RIPAMONTI D et al. Severe hepatotoxicity during combination antiretroviral treatment : incidence, liver histology, and outcome. J Acquir Immune Defic Syndr, 2003, 32 : 259-267.
68. PALMON R, KOO BC, SHOULTZ DA et al. Lack of hepatotoxicity associated with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. J Acquir Immune Defic Syndr, 2002, 29 : 340-345.
69. TORTI C, LAPADULA G, CASARI S et al. Incidence and risk factors for liver enzyme elevation during highly active antiretroviral therapy in HIV-HCV co-infected patients : results from the Italian EPOKA-MASTER cohort. BMC Infect Dis, 2005, 5 : 58.
70. BENHAMOU Y, MATS V, DONNA W. Systemic overview of HAART-associated liver enzyme elevations (LEE) in patients infected with HIV and coinfected with HCV. 13th CROI, Denver. 2006, abstract A: P-1200.

71. LEMOINE M, BARBU V, GIRARD PM et al. Altered hepatic expression of SREBP-1 and PPARgamma is associated injury in insulin-resistant lipodystrophic HIV-infected patients. AIDS, 2006, 20 : 387-395.

Complications osseuses

72. AMIEL C, SLAMA L, BAUDOUIN C et al. BMD is reduced in HIV-infected men irrespective of treatment. JBM, 2004, 19 : 402-409.
73. AMOROSA V, TEBAS P. Bone disease and HIV infection. CID, 2006, 42 : 108-114.
74. BRUERA D, LUNA N, DAVID DO et al. Decreased bone mineral density in HIV-infected patients is independent of antiretroviral therapy. AIDS, 2003, 17 : 1917-1923.
75. KONISHI M, TAKAHASHI K, YOSHIMOTO E et al. Association between osteopenia/osteoporosis and the serum RANKL in HIV patients. AIDS, 2005, 19 : 1240-1241.
76. MONDY K, YARASHESKI K, POWDERLY WG et al. Longitudinal evolution of bone mineral density and bone markers in human immunodeficiency virus-infected individuals. CID, 2003, 36 : 482-490.
77. YIN M, DOBKIN J, BRUDNEY K et al. Bone mass and mineral metabolism in HIV+ postmenopausal women. Osteoporos Int, 2005, 16 : 1345-1352.
78. ALLISON GT, BOSTROM MP, GLESBY MJ et al. Osteonecrosis in HIV disease : epidemiology, etiologies, and clinical management. AIDS, 2003, 17 : 1-9.
79. MARY-KRAUSE M, ROUDIÈRE L, BILLAUD E et al. Impact of treatment with HAART on osteonecrosis (OST) incidence in HIV infected patients. Program and abstracts of the XV International Conference on AIDS, 2004, Bangkok, Thailand, 2004, abstract ThOrB1358.

13

Infections et cancers au cours de l'infection par le VIH

L'incidence toujours élevée des maladies opportunistes chez les patients porteurs du VIH et les carences persistantes dans l'application des mesures prophylactiques justifient que soient maintenues la diffusion et l'actualisation des recommandations de prise en charge et de prévention les concernant. De plus, la part croissante, dans la morbidité actuelle, tenue par les infections et tumeurs non directement liées à l'infection par le VIH (souvent qualifiées de « non classantes ») nécessite que leurs stratégies de prise en charge soient également abordées ; dans ce cadre, la prise en charge concomitante de l'infection par le VIH et des pathologies tumorales est précisée à la fin de ce chapitre. Les questions posées par l'association de chimiothérapie aux traitements antirétroviraux sont également abordées. Enfin, sont pour la première fois détaillées dans ce rapport les recommandations concernant le diagnostic et la prise en charge des troubles cognitifs dont la prévalence augmente avec la chronicité de l'infection.

La restauration immunitaire induite par les antirétroviraux est la meilleure stratégie pour prévenir la survenue d'infections opportunistes. Il est donc fondamental de respecter les indications de mise en route du traitement antirétroviral. Cependant, les fréquentes observations de manifestations cliniques inflammatoires, essentiellement d'origine infectieuse, survenant dans les semaines après l'instauration de ces traitements, méritent que quelques nuances soient apportées quant au délai d'instauration des antirétroviraux, principalement chez les patients très immunodéprimés ; il a semblé utile d'insérer dans ce chapitre un paragraphe spécifique dédié à ces syndromes inflammatoires dits de « reconstitution immunitaire ».

PNEUMOCYSTOSE ET TOXOPLASMOSE

Traitements curatifs de la pneumocystose pulmonaire

Le traitement de référence est le cotrimoxazole (Bactrim[®], triméthoprime/sulfaméthoxazole, 15/75 mg/kg/j) sous forme intraveineuse (sans dépasser 12 amp/j), voire orale dans les formes modérées (sans dépasser 6 cp à 160/800 mg/j), pendant 3 semaines. L'adjonction d'une corticothérapie à la dose de 1 mg/kg/j est recommandée lorsqu'existe une hypoxémie inférieure à 75 mmHg et en l'absence de suspicion de tuberculose : la posologie initiale est poursuivie pendant 5 à 10 jours, puis diminuée progressivement (durée totale de traitement corticoïde de 3 semaines).

En cas d'intolérance au cotrimoxazole, l'alternative peut être la pentamidine (Pentacarinat[®]) intraveineuse (3-4 mg/kg/j au mieux à la seringue électrique). L'atovaquone (Wellvone[®], 750 mg × 2/j en suspension buvable) dans les formes modérées ou le trimétréxate

(Neutrexin®) intraveineux (45 mg/m² associé à l'acide folinique 20 mg/m² toutes les 6 heures) dans les formes sévères constituent d'autres alternatives thérapeutiques.

Prophylaxie secondaire de la pneumocystose pulmonaire

Elle est principalement représentée par le cotrimoxazole 80/400 ou 160/800 mg/j (1 cp/j). Les traitements alternatifs peuvent être l'atovaquone (1 500 mg/j en une prise), la dapsone (Disulone®, 100 mg/j) ou la pentamidine (aérosol mensuel de 300 mg).

Traitement curatif de la toxoplasmose cérébrale

Le traitement de référence est l'association pyriméthamine (Malocide® 100 mg le 1^{er} jour, puis 1 mg/kg/j, soit 50 à 75 mg/j, 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 6 semaines. En cas d'intolérance aux sulfamides, l'alternative à la sulfadiazine est la clindamycine (Dalcine®, 2,4 g/j sous forme intraveineuse ou orale).

L'utilisation du cotrimoxazole intraveineux (triméthoprime/sulfaméthoxazole 15/75 mg/kg/j, sans dépasser 12 amp/j) ou de l'atovaquone (1 500 mg × 2/j) a également été proposée ; l'efficacité de l'atovaquone serait supérieure en association avec la pyriméthamine ou la sulfadiazine.

Un traitement anticonvulsivant est souvent associé au traitement antitoxoplasmique au cours des premières semaines de la phase d'attaque.

Prophylaxie secondaire de la toxoplasmose cérébrale

La prophylaxie secondaire se résume à la poursuite du traitement à doses réduites : pyriméthamine (25 mg/j, associée à 25 mg × 3/sem d'acide folinique) + sulfadiazine (2 g/j) ou clindamycine (1,2 g/j).

L'intérêt de l'atovaquone dans cette indication n'a pas été clairement établi.

Prophylaxie primaire de la pneumocystose et de la toxoplasmose

Les différentes modalités sont rapportées dans le tableau 13-I.

Tableau 13-I Prophylaxie primaire de la pneumocystose et de la toxoplasmose

Infections	Pneumocystose et toxoplasmose	Pneumocystose
Choix préférentiel	Cotrimoxazole (160/800 mg/j ou 80/400 mg/j)	Cotrimoxazole (80/400 mg/j ou 160/800 mg/j)
Alternatives	Dapsone (50 mg/j) + Pyriméthamine (50 mg/sem) + acide folinique (25 mg/j)	Dapsone (50-100 mg/j) ou Atovaquone (1 500 mg/j) ou Aérosol mensuel de pentamidine (300 mg)

La prévention de la pneumocystose est justifiée lorsque le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm³ (ou < 15 p. 100 des lymphocytes totaux). Il est préoccupant de noter qu'au premier semestre 2005, 32 p. 100 des patients de la base de données hospitalières française dans cette situation ne bénéficiaient pas de cette prophylaxie. Celle-ci est également recommandée si un patient est traité par chimiothérapie 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* si les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 100/mm³. En l'absence d'anticorps anti-*Toxoplasma gondii*, des conseils alimentaires et d'hygiène doivent être rappelés pour éviter une séroconversion qui doit être recherchée annuellement.

La prévention mixte (pneumocystose et toxoplasmose) comprend la prise quotidienne d'un comprimé de cotrimoxazole. Le schéma d'administration comportant trois prises hebdomadaires de cotrimoxazole 160/800 s'est avéré moins efficace que l'administration quotidienne du médicament.

Arrêt et reprise des prophylaxies

Lorsque sous traitement antirétroviral actif, la restauration immunitaire permet de retrouver un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 200/mm³ (et > 15 p. 100) confirmé sur un deuxième échantillon à au moins 3 mois d'intervalle, les traitements prophylactiques primaires (pneumocystose ou toxoplasmose) ou secondaires de la pneumocystose peuvent être interrompus [1-3]. Il semble prudent d'attendre que la restauration immunitaire persiste au moins 6 mois avant d'interrompre une prophylaxie secondaire de la toxoplasmose [4, 5].

En cas d'échappement au traitement antirétroviral ou d'interruption prolongée des antirétroviraux, il faut impérativement discuter la reprise d'une prévention, avant que le déficit immunitaire ne s'aggrave.

TUBERCULOSE

Le risque de développer une tuberculose est multiplié par sept chez les patients infectés par le VIH. Un tiers des patients infectés par le VIH dans le monde est co-infecté par le BK selon l'OMS. L'extension de l'épidémie VIH dans les pays en développement favorise l'accroissement du nombre de tuberculoses avec une mortalité importante liée notamment à la fréquence élevée des formes extrapulmonaires et à la dissémination de souches résistantes à un ou plusieurs anti-BK plus fréquentes chez ces patients. En France, l'incidence de la co-infection est particulièrement élevée chez les patients originaires d'Afrique subsaharienne et d'Europe centrale. Chez ces patients, la tuberculose est fréquemment révélatrice de leur infection par le VIH.

Traitements curatifs [6-8]

Bacilles tuberculeux sensibles

En cas de primo-infection patente ou de tuberculose maladie, le traitement comporte deux mois de tri- ou de quadrithérapie incluant l'isoniazide (4-5 mg/kg/j), la rifampicine (10 mg/kg/j) (ou la rifabutine), le pyrazinamide (25 mg/kg/j) et possiblement l'éthambutol (15 mg/kg/j), ce dernier étant surtout utile en cas de rechute ou de suspicion de résistance. Après le résultat de l'antibiogramme et en l'absence de résistance, le traitement sera poursuivi par une bithérapie associant rifampicine (ou rifabutine en cas de prescription concomitante 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 (isoniazide).

La durée totale du traitement dépend de la localisation. La forme pulmonaire ou mono-ganglionnaire sera traitée 6 mois, voire 9 mois s'il existe une immunodépression profonde ou si les modalités habituelles d'administration n'ont pu être respectées du fait d'intolérance cutanée ou hépatique (20 à 30 p. 100). Une durée de traitement de 12 mois est recommandée dans les formes disséminées, les formes pluriganglionnaires et les formes neuroméningées.

Des syndromes de restauration immunitaire ont souvent été décrits dans les trois mois suivant l'introduction concomitante d'un traitement antirétroviral et d'un traitement antituberculeux efficace. L'introduction différée des antirétroviraux après la mise en route du traitement antituberculeux permettrait d'en réduire le risque de survenue (*voir plus loin*).

Une mauvaise observance du traitement antituberculeux peut être à l'origine de rechutes et de sélection de souches multirésistantes, même si de telles souches restent rares en France. Tous les efforts doivent viser à maintenir cette situation. Une optimisation de la prise en charge psychosociale, la mise en place de consultation de soutien ou l'aide à la prise du traitement par un tiers en cas de mauvaise adhésion prévisible peuvent y contribuer. Dans tous les cas, il est important de vérifier la guérison par un contrôle bactériologique qui doit être négatif 3 mois après la fin du traitement.

Bacilles tuberculeux résistants

La résistance in vitro à la rifampicine nécessite d'associer l'isoniazide, l'éthambutol et le pyrazinamide pour une durée de 18 mois.

Il n'est pas possible de codifier le traitement des tuberculoses multirésistantes (définies par une résistance à au moins deux antituberculeux dont l'isoniazide et la rifampicine). Le choix des traitements (aminosides, nouvelles fluoroquinolones, éthionamide...) doit être décidé en milieu spécialisé et guidé par les données de l'antibiogramme. La durée du traitement recommandée est de 12 à 18 mois après la négativation bactériologique.

Interactions avec les IP et les INNTI

La *rifampicine*, puissant inducteur enzymatique, est contre-indiquée avec tous les IP non associés au ritonavir. En effet, elle diminue leurs concentrations plasmatiques qui deviennent inférieures aux concentrations virales inhibitrices.

S'il n'y a pas d'alternative thérapeutique, l'utilisation concomitante de rifampicine et d'un IP associé au ritonavir faible dose semble toutefois possible, sous réserve d'augmenter la posologie de l'IP et de pouvoir mesurer ses concentrations plasmatiques. L'association des INNTI avec la rifampicine est à l'origine d'une baisse de leur concentration plasmatique d'environ un tiers ; l'utilisation concomitante de la rifampicine et de l'efavirenz est néanmoins possible sous réserve d'une augmentation de sa posologie à 800 mg/j et d'un contrôle régulier de sa concentration, en particulier chez les patients de faible poids [9]. En France, un essai pilote est en cours, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association antirétrovirale ténofovir-emtricitabine-efavirenz 800 mg en monoprise quotidienne, instaurée dans les trois mois suivant la mise en place d'un traitement antituberculeux classique (étude ANRS 189 BKVIR).

La *rifabutine* est un inducteur moins puissant et les adaptations de posologie proposées (Tableau 13-II) tiennent compte de l'interaction réciproque, à savoir une diminution des concentrations de l'IP par l'effet inducteur de la rifabutine et un effet inhibiteur de l'IP (d'autant plus important que l'IP est associé à une faible dose de ritonavir) qui provoque une augmentation des concentrations de la rifabutine et de son métabolite, augmentant les risques d'uvéite, d'arthralgies et de leucopénie.

La rifabutine doit être réduite de moitié (150 mg/j) lorsqu'elle est associée au nelfinavir. La rifabutine doit être réduite au quart de dose (150 mg/j 3 jours par semaine) avec tout IP associé à une faible dose de ritonavir. Un dosage des concentrations plasmatiques résiduelles des IP est par ailleurs recommandé.

Tableau 13-II Interactions rifabutine, IP et INNTI. Adaptation de la posologie

Inhibiteurs de protéase ⁽¹⁾	Posologie de la rifabutine
Tout IP associé au ritonavir	150 mg × 3/sem (ou 1 jour sur 2)
Nelfinavir, 1 250 mg × 2/j	150 mg/j ou 300 mg × 2/sem
INNTI	
Efavirenz ⁽¹⁾ , 600 mg/j	450 mg/j
Névirapine, 200 mg × 2/j	300 mg/j

(1) Le dosage de l'IP ou de l'efavirenz est recommandé.

L'utilisation de la rifabutine est possible avec l'efavirenz en augmentant sa posologie à 450 mg/j. L'association rifabutine + névirapine est possible sans modification de dose.

Compte tenu de l'absence d'interaction avec les INTI, le recours à une trithérapie d'analogues nucléosidiques est une alternative qui permettrait de ne pas être confronté à ces interactions et de simplifier la thérapeutique globale du patient, mais dont la puissance antirétrovirale est moindre en cas de charge virale VIH élevée : son utilisation justifie une surveillance virologique rapprochée pour surveiller le maintien d'une charge virale indétectable. *N.B.* : la consultation du site internet www.hiv-druginteractions.org permet d'obtenir des données actualisées sur les interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux.

Prophylaxie secondaire [10]

Lorsque l'observance est satisfaisante, les taux de rechute ou de réinfection sont en France trop faibles (contrairement aux pays du Sud) pour recommander une prophylaxie secondaire. Cependant, le risque potentiel de rechute impose une surveillance clinique et radiologique rapprochée.

Prophylaxie primaire de la tuberculose

Différentes mesures préventives peuvent être envisagées : la prévention de l'exposition, la chimioprophylaxie et le traitement de l'infection latente.

Prévention de l'exposition : mesures d'isolement respiratoire

Dans les services hospitaliers accueillant des patients infectés par le VIH, on veillera particulièrement au maintien strict des mesures d'isolement respiratoire des patients suspects ou atteints, même si l'examen direct de l'expectoration est négatif, quand le diagnostic de tuberculose pulmonaire est fortement suspecté. Il faut recommander le port de masques FFP1 ou FFP2 au contact des patients suspects ou atteints de tuberculose pulmonaire.

Prévention de l'infection : chimioprophylaxie de la tuberculose

Plusieurs études menées dans les pays en développement ont démontré, en l'absence de multithérapie antirétrovirale, l'effet protecteur d'une chimioprophylaxie sur le développement d'une tuberculose maladie chez des patients porteurs du VIH présentant une IDR à la tuberculine positive (> 5 mm d'induration). Ces résultats ne peuvent être extrapolés à la France dans la mesure où l'incidence de la tuberculose maladie est beaucoup plus faible, cela dans un contexte d'utilisation des multithérapies antirétrovirales. En France, la chimio-

prophylaxie de la tuberculose ne doit être envisagée que chez des sujets indemnes d'une tuberculose latente ou active.

Une prévention de la tuberculose est recommandée chez le patient infecté par le VIH, très immunodéprimé ($CD4 < 200/\text{mm}^3$), ayant été en contact avec un patient tuberculeux contagieux (BAAR présents à l'examen direct), quel que soit le résultat de l'IDR et le statut vaccinal antérieur. Chez un patient moins immunodéprimé, la surveillance par IDR permettra d'intervenir au cas par cas.

La chimioprophylaxie repose sur l'isoniazide (5 mg/kg/j) pendant 12 mois associé à la vitamine B₆ (50 mg/j). L'association isoniazide (300 mg/j) + rifampicine (10 mg/kg/j) pendant 3 mois pose le problème des interactions avec les IP et les INNTI. L'association rifampicine + pyrazinamide (20 mg/kg/j) durant 2 mois serait plus efficace, mais son hépatotoxicité est telle qu'elle est réservée aux contacts avec un patient porteur d'un bacille tuberculeux résistant à l'isoniazide.

Dépistage et traitement de l'infection latente

Il convient de traiter les cas d'infection latente (virage récent de l'IDR) après avoir éliminé une maladie active, pour diminuer le risque de développement d'une tuberculose maladie dans les années suivantes.

Le diagnostic de tuberculose latente est posé chez les patients migrants issus de pays d'endémie tuberculeuse et présentant une IDR avec induration supérieure à 5 mm chez un sujet non vacciné par le BCG, supérieur à 10 mm chez un sujet vacciné.

Vaccination

En raison du risque de bécégite généralisée, le BCG reste contre-indiqué chez tout patient atteint par le VIH.

INFECTIONS À *MYCOBACTERIUM AVIUM*

Traitements curatifs [11-13]

Il repose sur l'association de clarithromycine (1 à 1,5 g/j), d'éthambutol (15 mg/kg/j) et de rifabutine (300 mg/j). Le traitement d'attaque est prolongé 3 à 6 mois selon les résultats cliniques, microbiologiques et la restauration immunitaire. Une intolérance imputable à la rifabutine ou aux antirétroviraux doit faire évoquer une interaction médicamenteuse avec la clarithromycine dont la métabolisation peut conduire à une augmentation des concentrations plasmatiques de médicaments associés.

En cas d'échec, il est recommandé d'associer un traitement par amikacine (15 mg/kg/j), voire d'introduire un traitement par fluoroquinolones, en particulier par moxifloxacine (400 mg/j), compte tenu de sa bonne activité *in vitro* sur les mycobactéries.

Traitements d'entretien

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 doit être prolongé à vie en l'absence de restauration immunitaire et pour une durée totale de 12 mois minimum si un traitement par multithérapie est débuté.

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 lymphocytes CD4 sont inférieurs à 75/mm³ et en l'absence de suspicion de tuberculose (risque de sélection d'une souche résistante à la rifampicine) ou d'infection à *M. avium*. L'azithromycine est la molécule de choix (2 comprimés à 600 mg par semaine). La rifabutine (300 mg/j) est une alternative non recommandée compte tenu des interactions avec les IP et les INNTI.

L'alternative à la prophylaxie est la surveillance clinique rapprochée des patients fortement immunodéprimés, qui permet le début précoce d'une thérapie curative anti-MAC dès la positivité des hémocultures spécifiques (réalisées en cas d'hyperthermie même modérée).

Arrêt et reprise des prophylaxies

L'arrêt de la prophylaxie primaire [14] est possible après une réponse durable à un traitement antirétroviral actif (CD4 > 100/mm³ depuis plus de 3 mois). La reprise de la prophylaxie est recommandée si les lymphocytes CD4 redéviennent inférieurs à 75/mm³.

L'arrêt de la prophylaxie secondaire peut être envisagé après un an de traitement, chez un patient guéri cliniquement et microbiologiquement et dont le taux de lymphocytes CD4 est supérieur à 100/mm³ depuis au moins 6 mois sous multithérapie [15]. 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

Traitements curatifs

Les traitements de référence sont le ganciclovir (Cymévan® à la dose de 10 mg/kg/j en deux perfusions intraveineuses) et le foscarnet (Foscavir® à la dose de 180 mg/kg/j en deux perfusions intraveineuses lentes, avec hydratation concomitante par NaCl isotonique) jusqu'à la cicatrisation du foyer de rétinite (21 jours habituellement) ou pendant 14 jours dans les atteintes digestives hautes. Les effets indésirables potentiels hématologiques du ganciclovir (neutropénie, thrombopénie) et ceux, rénaux et digestifs, du foscarnet guident le choix entre ces deux médicaments. L'administration de ganciclovir ou de valganciclovir entraîne une augmentation des concentrations de la didanosine, justifiant alors une surveillance rapprochée de la toxicité de la didanosine.

Dans le cadre des rétinites, les traitements alternatifs sont :

- le cidofovir (Vistide®) 5 mg/kg/sem en perfusion intraveineuse pendant 2 semaines, associé au probénécide (Benemide®) (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 [16, 17] ;
- le valganciclovir (Rovalcyte®) (900 mg per os 2 fois/j), dont l'absorption digestive est augmentée par la prise au cours d'un repas riche en graisses [18] ;

– les injections intravitréennes hebdomadaires de ganciclovir en association à un traitement systémique per os par valganciclovir (Rovalcyte®) (900 mg 2 fois/j) ou ganciclovir (Cymévan®) (1 000 mg × 3 fois/j), afin d'éviter le risque de survenue de localisations oculaires controlatérales et/ou extra-oculaires de la maladie à CMV [17, 19]. Le ganciclovir oral ne peut être utilisé seul en traitement curatif [20].

En cas d'*atteinte neurologique* ou de *résistance* à une monothérapie par ganciclovir ou foscarnet intraveineux, on peut proposer une association des deux, aux posologies classiques.

Prophylaxie secondaire

Rétinites à CMV

Une prophylaxie secondaire s'impose après tout épisode de rétinite à CMV. Plusieurs traitements sont possibles :

– traitement per os : le valganciclovir (Rovalcyte®) (900 mg 1 fois/j) évite la contrainte d'un traitement intraveineux et les risques infectieux liés à la pose d'un cathéter central ; son efficacité et sa tolérance hématologique sont similaires à celles du ganciclovir intraveineux [18] ;

– traitements parentéraux : foscarnet (120 mg/kg/j en 1 perfusion/j), ganciclovir (5 à 6 mg/kg/j 5 à 7 j/sem) ou cidofovir (5 mg/kg/15 j) associé au probénécide ;

– injections intravitréennes de ganciclovir tous les 15 jours associé à un traitement préventif systémique par valganciclovir ou ganciclovir oral afin d'éviter le risque de survenue de localisations oculaires controlatérales et/ou extra-oculaires de la maladie à CMV.

Localisations extrarétiniennes

Les données d'efficacité de la prophylaxie secondaire dans ces indications sont plus limitées, elles ne concernent que les traitements parentéraux par ganciclovir et foscarnet et n'ont pas été évaluées par des études randomisées. Les médicaments utilisés et leur posologie sont les mêmes que dans l'indication rétinienne.

La prophylaxie secondaire des atteintes digestives n'est pas systématique après le premier épisode, mais doit être discutée en cas de rechute après un deuxième épisode. Les atteintes neurologiques justifient une prophylaxie systématique des rechutes par une association de ganciclovir et de foscarnet parentérale (aux doses préconisées pour la prévention des rechutes de rétinite).

L'indication d'un traitement prophylactique doit prendre en compte le statut immunovirologique du patient, en particulier la restauration immunitaire potentielle sous trithérapie antirétrovirale et, en cas de rétinite, la localisation du foyer par rapport à la macula et l'état de l'œil controlatéral.

Le choix du traitement dépend de la toxicité potentielle des molécules disponibles (principalement hématologique pour le ganciclovir et le valganciclovir, rénale pour le foscarnet et le cidofovir), de l'existence de diarrhée chronique et/ou de malabsorption limitant les chances d'efficacité des traitements per os, des contraintes et des risques des traitements parentéraux au long cours (nécessité de perfusion quotidienne, de cathéter central, risque infectieux et impact sur la qualité de vie) et du choix du patient.

Prévention de l'exposition

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 sérologie CMV doit être contrôlée de façon annuelle ; en cas d'indication transfusionnelle non urgente, ces patients dépourvus d'anticorps anti-CMV doivent recevoir du sang déleucocyté ou séronégatif pour le CMV.

Prophylaxie primaire

Chez les patients très immunodéprimés ($CD4 < 50$ à $100/\text{mm}^3$), la prophylaxie primaire n'est pas recommandée, mais il est justifié de réaliser un fond d'œil et une recherche de marqueurs virologiques prédictifs de survenue d'une maladie à CMV (antigénémie pp65 et surtout PCR-CMV) environ tous les trois mois. Bien que l'intérêt d'un traitement préemptif systématique en cas de positivité de la PCR CMV n'ait pas été démontré [21], il apparaît raisonnable de le discuter (selon des modalités identiques à celles d'un traitement de la rétinite) lorsque la situation du patient ne laisse pas espérer une restauration immunitaire proche.

Arrêt et reprise de la prophylaxie

Une interruption de la prophylaxie secondaire peut être proposée aux patients lorsque le nombre de lymphocytes CD4 sous trithérapie antirétrovirale est devenu supérieur à $100-150/\text{mm}^3$ depuis au moins 6 mois ; il est dès lors formellement recommandé de poursuivre une surveillance régulière (fond d'œil et marqueurs de réPLICATION du CMV), dont la périodicité sera d'autant plus espacée que le nombre de lymphocytes CD4 sera élevé [22].

En cas d'échappement aux antirétroviraux ou si un traitement antirétroviral a été interrompu et ne peut être repris chez un patient ayant eu initialement un taux de lymphocytes CD4 inférieur à $100/\text{mm}^3$, le risque de décroissance rapide des lymphocytes justifie une surveillance rapprochée clinique et biologique : si le nombre de lymphocytes CD4 devient inférieur à $100-150/\text{mm}^3$ ou en cas de positivité significative des marqueurs virologiques de l'infection à CMV, sera discuté selon le nadir des CD4 et les antécédents de la maladie à CMV (nombre d'épisodes, séquelles visuelles, localisations des foyers de rétinite) :

- soit la mise en place d'une surveillance clinique et ophtalmologique rapprochée ;
- soit l'initiation d'un traitement par valganciclovir [23].

En ce qui concerne les autres localisations de maladie à CMV, les données publiées restent limitées. Les rechutes surviennent au même niveau de déficit immunitaire que les rétinites, et les indications d'arrêt et de reprise de la prophylaxie secondaire sont théoriquement identiques.

CRYPTOCOCCOSE

TraITEMENT curatif

Le traitement de référence des méningites à cryptocques repose sur l'amphotéricine B (Fungizone®) intraveineuse, à la posologie de 0,7 à 1 mg/kg/j, si possible associée à la flucytosine (Ancotil®) per os ou intraveineuse, à la posologie de 100 mg/kg/j (en 4 doses) pendant 15 jours avec surveillance hématologique et vérification de la négativation de la culture du LCR. S'il existe des troubles de la conscience, il est recommandé d'effectuer une évacuation du LCR (ponctions éventuellement répétées, voire dérivation).

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 [24, 25]. En cas d'insuffisance rénale, l'amphotéricine B liposomale (Ambisome®, 3 mg/kg/j) est recommandée. Les données des tests de sensibilité in vitro ne sont pas prédictives de l'évolution précoce de l'infection [26].

En cas d'atteinte pulmonaire isolée peu sévère, le fluconazole est utilisé en première intention. Dans les pneumopathies graves, le traitement est identique à celui de l'atteinte méningée.

Prophylaxie secondaire

Elle repose sur le fluconazole per os, à la posologie de 200 à 400 mg/j en 1 prise, qui s'est avéré d'une efficacité supérieure à l'itraconazole (Sporanox®) [27, 28]. Dans les exceptionnelles situations de moindre sensibilité ou d'intolérance au fluconazole, l'itraconazole est utilisé à la posologie de 200 mg/j en 1 prise, avec surveillance des concentrations sériques. En cas de résistance aux azolés, l'amphotéricine B est utilisée par voie intraveineuse, à la posologie de 1 mg/kg 1 à 3 fois par semaine [24, 25].

Prophylaxie primaire

Dans le contexte français, il n'est pas recommandé de réaliser de prophylaxie primaire.

Arrêt et reprise de la prophylaxie secondaire

Il est possible d'interrompre le traitement d'entretien lorsque le taux de lymphocytes CD4 est supérieur à 200/mm³ depuis plus de 6 mois sous antirétroviraux efficaces [29-31] et lorsque les critères suivants sont réunis [32] :

- négativation des cultures au décours du traitement d'attaque ;
- durée totale de traitement (curatif et d'entretien) d'au moins 6 mois ;
- absence de symptômes de cryptococcose ;
- négativation de l'antigène cryptococcique sérique (ou persistance d'un taux faible et stable en utilisant la même technique de détection).

La réalisation d'une ponction lombaire, pour s'assurer de la stérilisation du LCR et de la négativation de l'antigène cryptococcique, n'est pas recommandée lorsque tous les autres critères sont réunis.

Il faut penser à réintroduire la prévention si le déficit immunitaire réapparaît du fait d'un échappement au traitement ou d'une interruption thérapeutique. En effet, un taux de CD4 inférieur à 100/mm³ est associé à un risque relatif de 5,5 de rechute de la cryptococcose [32].

INFECTIONS À *CANDIDA*

Les interactions médicamenteuses entre les azolés et les autres molécules utilisées au cours de l'infection par le VIH, d'une part, et la fréquence croissante des échecs cliniques liés à une résistance acquise de *Candida albicans* aux azolés, d'autre part, doivent être prises en compte. Les azolés et les IP étant tous deux des inhibiteurs du CYP3A, une augmentation des concentrations des azolés métabolisés par ce CYP3A (kétoconazole, itraconazole et, à un moindre degré, voriconazole, mais pas fluconazole) est prévisible en cas de co-prescription avec un IP, en particulier potentiellement par le ritonavir [33]. À l'inverse, compte tenu du pouvoir inducteur de la névirapine et de l'efavirenz, le risque de voir diminuer les concentrations des azolés est réel en cas de co-prescription avec un INNTI et leur association n'est pas recommandée. Le risque de résistance aux azolés est augmenté par les traitements antifongiques prolongés, la prophylaxie de la pneumocystose par cotrimoxazole et un taux de CD4 inférieur à 100/mm³ [34].

Traitement curatif [35]

Les premiers épisodes de candidose buccale sont traités par antifongiques en bains de bouche : nystatine (Mycostatine® ovules), miconazole (gel buccal Daktarin®), amphi-

téricine B (Fungizone[®] suspension). Dans les formes sévères ou à rechutes fréquentes, on utilise le fluconazole (Triflucan[®]) 100 mg/j en 1 prise, ou l'itraconazole en solution (Sporanox[®]) 200 mg/j jusqu'à la disparition des signes cliniques (7 à 10 jours) [35]. Le kéroconazole (Nizoral[®]) est moins efficace et moins bien toléré.

Une candidose vaginale sera traitée localement par ovules gynécologiques d'azolés (miconazole, nystatine, éconazole...), avec recours, en cas de récidives multiples, au fluconazole per os en une prise hebdomadaire.

Une candidose œsophagienne nécessite un traitement de première intention par le fluconazole per os à la dose de 200 mg le premier jour, puis 100 mg/j, éventuellement augmentée à 400 mg en cas d'échec clinique. L'itraconazole, 200 mg/j en gélules ou en solution, l'amphotéricine B (0,3 à 0,6 mg/kg/j, sous forme liposomale en cas d'insuffisance rénale) sont des traitements de deuxième intention. D'autres antifongiques, tels le voriconazole (Vfend[®]), le posaconazole (Noxafil[®]) ou la caspofungine (Cancidas[®]), peuvent être utilisés en cas d'échec clinique, mais ne disposent pas d'une AMM dans cette indication [36-38].

Prophylaxie secondaire

La prévention la plus efficace des rechutes est la reconstitution immunitaire induite par le traitement anti-rétroviral.

Si la prévention secondaire n'est pas recommandée en première intention, elle peut néanmoins être 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.

LEISHMANIOSE VISCÉRALE

Il est recommandé d'utiliser en première intention l'amphotéricine B classique (Fungizone[®]) ou liposomale (Ambisome[®]), mieux tolérée, vraisemblablement plus efficace [39], mais d'un coût nettement supérieur ; les modalités optimales d'utilisation ne sont pas parfaitement définies [40, 41] :

- pour la Fungizone[®] : 0,7 mg/kg/j pendant 28 jours pendant 4 à 8 semaines avec un apport hydrosodé suffisant et une surveillance de la fonction rénale ;
- pour l'Ambisome[®] : 10 administrations de 3-4 mg/kg (J1 à J5, puis J10, J17, J24, J31 et J38, avec une dose cumulée de 30-40 mg/kg).

Au décours du traitement d'attaque, la poursuite d'un traitement d'entretien est recommandée en cas de persistance de l'immunodépression, avec un suivi microbiologique rigoureux (leucoconcentration, biologie moléculaire) [40, 41] ; la prescription bimensuelle d'amphotéricine B ou de son dérivé liposomal, voire de pentamidine (Pentacarinat[®], 2 mg/kg/j IM ou IV) est usuelle [42].

On dispose aujourd'hui d'une alternative orale qui a été évaluée au cours de l'infection par le VIH : la miltéfosine (disponible en ATU nominative) prescrite en traitement d'attaque à la posologie de 100 mg/j pendant 28 jours. Une réponse initiale est observée dans 64 p. 100 des cas avec rémission parasitologique dans 43 p. 100 des cas [43]. Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs modérés.

Bien qu'il n'y ait pas à ce jour suffisamment de données documentant précisément la possibilité d'arrêter la prophylaxie secondaire, il semble possible de l'interrompre si les CD4 sont supérieurs à 200/mm³ de manière stable (pas de consensus sur une durée minimale) en l'absence de signe clinique ou biologique d'évolutivité [44].

PARASITOSES INTESTINALES

Cryptosporidiose

Il n'existe aucun traitement d'efficacité indiscutable dans les infections à *Cryptosporidium parvum* et un traitement antirétroviral efficace constitue donc aujourd'hui le principal traitement de ces infections [45]. 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 moins 1 g 2 fois par jour pendant au moins 2 semaines semble nécessaire [46, 47]. En cas d'inefficacité ou d'intolérance, on pourra proposer de la paromomycine (Humatin®), aussi disponible en ATU nominative.

On ne peut pas établir de recommandation de prophylaxie primaire.

Isosporose

Le cotrimoxazole est le traitement de référence de l'infection à *Isospora belli* à la posologie de SMX 800 mg/TMP 160 mg 4 fois par jour pendant 10 jours. Deux études ont confirmé l'efficacité du cotrimoxazole à une posologie réduite de moitié pendant 7 jours. Un traitement d'entretien par cotrimoxazole (SMX 800 mg/TMP 160 mg 3 fois par semaine) est nécessaire pour prévenir les rechutes tant que persiste l'immunodépression [48]. 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 [48]. La pyriméthamine (Malocide®) à la posologie de 75 mg/j (associée à 10 mg/j d'acide folinique) pendant 14 jours peut être également proposée comme alternative. Dans ce cas, un traitement d'entretien par 25 mg/j de pyriméthamine peut être proposé, associé à 5 mg/j d'acide folinique.

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 [50]. Un traitement d'entretien ne semble pas nécessaire. En cas d'infection à *Enterocytozoon bieneusi*, la fumagilline à raison de 20 mg 3 fois par jour pendant 14 jours est le seul traitement ayant démontré son efficacité, ce qui lui a valu d'obtenir récemment une AMM (Flisint®) [51]. Ce traitement s'accompagne cependant d'une toxicité hématologique (thrombopénie, neutropénie) qui, même si elle est réversible, doit être systématiquement surveillée avec attention. L'intérêt dans cette indication de l'administration de nitazoxanide (Alinia®), à raison de 1 g 2 fois par jour pendant plusieurs semaines, a été rapporté dans quelques observations, mais aucune étude prospective ne l'a validé.

Anguillulose

Le traitement actuel de l'infection à *Strongyloides stercoralis* est l'ivermectine (Mectizan®, Stromectol®) préconisée à raison de 200 µg/kg 1 fois par jour pendant 2 jours consécutifs, avec une seconde cure 15 jours plus tard.

INFECTIONS À VIRUS HERPES SIMPLEX (HSV) [52]

Traitemen~~t~~ curatif

Lorsque les lymphocytes CD4 sont supérieurs à $200/\text{mm}^3$, on préconise le valaciclovir (Zelitrex®, 500 mg 2 fois/j), voire dans des formes particulièrement sévères l'aciclovir intraveineux (Zovirax®, 5 à 10 mg/kg toutes les 8 heures) pendant 8 jours.

Lorsque les lymphocytes CD4 sont inférieurs à $200/\text{mm}^3$, on utilise préférentiellement l'aciclovir intraveineux ; le recours au valaciclovir est licite dans les formes cutanéomuqueuses non sévères et vues tôt.

En cas d'HSV résistant à l'aciclovir (résistance croisée avec le ganciclovir), le traitement fait appel au foscarnet (Foscavir®) intraveineux à la posologie de 90 mg/kg toutes les 12 heures (avec hyperhydratation, posologie à adapter à la fonction rénale) pendant au moins 10 à 14 jours.

Prophylaxie secondaire

La prévention des récidives est indiquée en cas de lésions herpétiques sévères (herpès géant invalidant chez un patient avec des lymphocytes CD4 < $100/\text{mm}^3$) ou fréquemment récidivantes (> 4 à 6 épisodes par an) ou chroniques. Cette prophylaxie secondaire fait appel au valaciclovir per os (500 mg 2 fois/j). Cette prophylaxie peut être poursuivie de manière prolongée si elle apporte un bénéfice.

Le risque de sélectionner des souches d'HSV résistantes à l'aciclovir (estimé cependant à moins de 5 p. 100) doit être pris en compte dans la décision d'initier cette prophylaxie secondaire.

Prophylaxie primaire

Elle n'est recommandée dans aucune situation.

INFECTIONS À VIRUS VARICELLE-ZONA (VZV) [53, 54]

Traitemen~~t~~ curatif

Chez les patients ayant un taux de lymphocytes CD4 inférieur à $200/\text{mm}^3$, le traitement d'une varicelle ou d'un zona fait appel à l'aciclovir (Zovirax®) intraveineux à la posologie de 10 mg/kg toutes les 8 heures pendant 10 jours. Dans les atteintes viscérales, principalement neurologiques, la posologie est de 15 mg/kg toutes les 8 heures et la durée du traitement doit être prolongée (jusqu'à 21 jours, voire plus). Le traitement ou le relais précoce, per os, par le valaciclovir (Zelitrex®, 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.

Lorsque le taux de lymphocytes CD4 est supérieur à $200/\text{mm}^3$, le traitement par le 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 initié compte tenu de la sévérité des lésions.

Prophylaxie secondaire

Elle n'est pas recommandée, y compris chez les patients très immunodéprimés (CD4 < $100/\text{mm}^3$). Le risque de récidive diminue avec la restauration immunitaire sous traitement

antirétroviral, la prise en charge des récidives se faisant, dans l'intervalle, par un traitement au cas par cas des épisodes de zona.

Prophylaxie primaire

Chez les sujets sans antécédent de varicelle, qui ont eu un contact proche avec une personne atteinte de varicelle ou de zona, trois stratégies peuvent se discuter en fonction de l'état d'immunodépression et du type d'exposition :

- l'administration préventive de valaciclovir à la posologie curative habituelle pendant 2 semaines. La réalisation immédiate d'une sérologie VZV permettrait d'arrêter la prophylaxie en cas de positivité de celle-ci. Il n'existe cependant aucune étude pour valider cette stratégie ;

- la surveillance clinique, pour détecter les premiers signes de varicelle et la mise en route au plus tôt d'un traitement par aciclovir ou valaciclovir, si les critères d'indication sont réunis ;

- l'administration d'immunoglobulines spécifiques anti-VZV (Varitect[®] disponibles en ATU nominative) dans les meilleurs délais et au maximum dans les 4 jours qui suivent le contact.

Le vaccin antivaricelleux vivant (Varilrix[®]) est contre-indiqué chez les sujets porteurs du VIH.

LEUCO-ENCÉPHALITE MULTIFOCALE PROGRESSIVE (LEMP)

La LEMP est une affection démyélinisante du système nerveux central consécutive à l'infection lytique des oligodendrocytes par le virus JC dans un contexte d'immunodépression sévère. Entre 50 et 75 nouveaux cas sont observés chaque année en France au cours d'infections par le VIH non contrôlées, majoritairement chez des patients non traités, voire non connus séropositifs. 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 retenir le diagnostic de LEMP. Mais la sensibilité de cette technique reste inférieure à 75 p. 100, notamment au début de la phase clinique, ce qui doit inciter à renouveler le prélèvement au cours des semaines suivantes. La prévalence d'authentiques LEMP à PCR virus JC négative, dont l'existence est bien documentée, aurait actuellement tendance à augmenter, surtout en cas de multithérapie antirétrovirale préalable [55, 56].

Il n'y a aucun traitement antiviral spécifique efficace contre la progression de la LEMP [55]. Une méta-analyse internationale a récemment conclu à l'absence de bénéfice vital et fonctionnel attribuable au cidofovir, le dernier en date des agents antiviraux testés contre le virus JC, qui ne devrait donc plus être proposé dans cette indication [57].

Chez les patients infectés par le VIH, les multithérapies antirétrovirales constituent à l'heure actuelle la seule option thérapeutique ayant démontré une certaine efficacité contre la LEMP, y compris dans des études de cohorte. Un allongement significatif de la durée de survie est constaté chez les patients traités par multithérapie antirétrovirale après un diagnostic de LEMP, avec un taux de survie à un an qui s'est stabilisé autour de 50 p. 100 (revue *in* [55]). Afin de limiter les risques d'évolution péjorative vitale ou fonctionnelle, il est recommandé d'initier (ou d'optimiser) le traitement antirétroviral le plus tôt possible après le début des signes cliniques de LEMP. Dans près d'un cas sur deux, cette stratégie, qui repose sur la restauration indirecte et différée des défenses immunitaires anti-virus JC, n'est pas suffisante pour éviter une évolution rapidement fatale, qui survient en règle dans les six premiers mois suivant le début des signes cliniques [58]. De plus, près de deux survivants sur trois souffrent de séquelles responsables d'incapacités fonctionnelles sévères, liées à l'irréversibilité des lésions cérébrales constituées dès la phase initiale de la maladie

et non à la persistance d'une infection active par le virus JC [56, 58]. Un essai clinique en cours (ANRS 125), fondé sur ce concept d'immuno-intervention indirecte, tente actuellement de valider l'intérêt d'une intensification thérapeutique précoce par une multithérapie antirétrovirale optimisée incluant l'enfuvirtide.

Une réaction inflammatoire, caractérisée par une prise de contraste périlésionnelle (et parfois un effet de masse) sur l'imagerie cérébrale, et inconstamment accompagnée d'une aggravation clinique paradoxale, peut être observée au cours des semaines suivant l'induction du traitement antirétroviral chez plus de 15 p. 100 des patients dans certaines séries [59]. Bien que des cas d'évolution fatale aient été rapportés [60], ces formes inflammatoires ont habituellement un bon pronostic [61], à tel point que le recours aux corticostéroïdes ne devrait être envisagé qu'en cas de risque d'engagement cérébral.

TROUBLES COGNITIFS ASSOCIÉS AU VIH

Depuis la généralisation des multithérapies antirétrovirales, la forme sévère (démence) de l'encéphalopathie du VIH est devenue plus rare [62, 63], ce qui témoigne de l'effet protecteur de ces traitements sur l'émergence et la progression des troubles cognitifs chez les patients infectés par le VIH. Une charge virale VIH plasmatique élevée avant traitement et un nadir bas des CD4 sont associés à un plus grand risque de détérioration intellectuelle [62, 63], mais d'autres facteurs de risque émergent à l'heure actuelle, comme l'existence d'une co-infection par le VHC [65] ou encore l'appartenance à une classe d'âge élevé [66].

Si l'incidence et la sévérité des troubles cognitifs ont diminué, leur prévalence continue à augmenter du fait de l'allongement de la survie des patients et de l'efficacité insuffisante des antirétroviraux sur les effets neurotoxiques liés à la réplication virale [63]. C'est particulièrement vrai pour les dysfonctionnements cognitifs légers (DCL), dont la fréquence reste très sous-estimée malgré leur retentissement avéré sur la réalisation des activités les plus exigeantes de la vie courante, comme la bonne observance d'un traitement [67]. L'existence d'un DCL est associée à une surmortalité [64] et au risque d'évoluer vers une forme démentielle [68]. De la précocité du dépistage, encore insuffisant, dépend l'optimisation du traitement et de la prise en charge, qui est indispensable pour parvenir à stabiliser ces troubles et en limiter les conséquences sur la vie quotidienne et l'insertion socioprofessionnelle.

Dépistage des troubles cognitifs

Comme dans la population générale, l'origine des DCL chez les patients infectés par le VIH est probablement multifactorielle [64]. Avant de conclure à la responsabilité du VIH, il est donc nécessaire de rechercher des signes de dépression, d'évaluer les effets d'éventuelles conduites addictives (alcool, benzodiazépines, opiacés...), mais aussi de ne pas méconnaître les complications cérébrales d'un processus morbide intercurrent (carence nutritionnelle, diabète, facteur de risque vasculaire...).

Le *mini-mental status* (MMS) n'est pas approprié pour le dépistage des troubles cognitifs observés au cours de l'infection par le VIH, qui renvoient sémiologiquement à une atteinte sous-corticale. Pour repérer les patients relevant d'une exploration cognitive plus détaillée, le test des 5 mots [69] et la batterie rapide d'efficience frontale (BREF) [70] peuvent être réalisés en consultation (durée moins de 15 minutes), y compris par des cliniciens non neurologues (*voir Annexe*). Pour mieux caractériser de telles anomalies, il convient de faciliter l'accès à une consultation spécialisée (neurologue, voire neuropsychologue), mais celles-ci sont encore trop rares dans la proximité immédiate des services prenant en charge les patients porteurs du VIH. Outre les situations dans lesquelles le clinicien référent est alerté par un trouble manifeste, une évaluation des fonctions cognitives est aussi d'un grand

intérêt en cas de plaintes mnésiques ou de difficultés même mineures d'organisation dans la vie quotidienne, voire professionnelle ; de tels troubles sont plus souvent remarqués par les proches que par le patient lui-même. Un tel dépistage devrait pouvoir être proposé chez les patients de plus de 50 ans, mais aussi en cas d'échec inexplicable d'une première ligne de traitement antirétroviral afin de vérifier qu'un DCL n'est pas à l'origine d'une inobservation non perçue par le patient lui-même.

Conduite à tenir en cas d'encéphalopathie du VIH avérée

Le niveau de charge virale VIH dans le LCR n'a qu'une faible valeur diagnostique pour établir la responsabilité directe du VIH dans ce phénomène. En l'absence de traitement antirétroviral, la charge virale (CV) est élevée dans le LCR parallèlement au plasma, elle est généralement corrélée à la sévérité des troubles cognitifs [62]. La décroissance de la charge virale plasmatique (CVP) et dans le LCR, après mise en route d'une multithérapie antirétrovirale, est associée à l'amélioration neurologique. Chez un patient présentant des troubles cognitifs, le suivi de la CV sous traitement en parallèle dans les deux compartiments a vraisemblablement un intérêt pronostique, particulièrement s'il existe une discordance entre le plasma (CVP basse, voire indétectable) et le LCR (CV élevée). Dans un tel cas, un ajustement du traitement antirétroviral après réalisation d'un génotype de résistance sur la souche du LCR semble logique, mais une telle attitude n'a pas été formellement évaluée. L'intérêt des dosages du taux de divers marqueurs d'activation immunitaire dans le LCR reste discuté [62, 64].

En cas d'atteinte des fonctions cognitives, l'objectif thérapeutique est de bloquer la réPLICATION virale tant en périphérie que dans le système nerveux central. Le traitement standard de l'encéphalopathie du VIH repose donc sur une multithérapie antirétrovirale, contenant au moins trois molécules. 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 apparaissent encore complexes et variés d'une étude à l'autre [62]. Selon plusieurs études récentes, l'usage préférentiel de molécules antirétrovirales ayant un meilleur tropisme au-delà de la barrière hémato-encéphalique semblerait apporter un bénéfice supplémentaire sur le plan cognitif [71, 72]. Les molécules qui possèdent le meilleur coefficient de pénétration dans le compartiment cérébral sont la zidovudine, l'abacavir, l'efavirenz et la névirapine, ainsi que certains inhibiteurs de protéase potentialisés par le ritonavir (indinavir, lopinavir et fosamprénavir) [71]. En pratique, le choix de la combinaison antirétrovirale doit être individualisé en tenant compte des intolérances et interactions médicamenteuses, du profil génotypique viral de résistance et aussi de la nécessité de privilégier la simplicité des prises pour faciliter l'adhésion au traitement. La place des agents neuroprotecteurs, anti-oxydants ou anti-inflammatoires reste actuellement indéterminée.

SYNDROME INFLAMMATOIRE DE RESTAURATION IMMUNITAIRE (IRIS selon la terminologie anglo-saxonne)

Définition de l'IRIS

On désigne sous le terme d'IRIS un ensemble de manifestations cliniques, de nature inflammatoire, survenant quelques semaines après la mise en route d'un traitement antirétroviral, habituellement chez un patient très immunodéprimé.

L'IRIS survient à la faveur de la restauration des lymphocytes CD4, après réduction de la charge virale plasmatique VIH. Sur le plan physiopathologique, le syndrome de restauration immunitaire comporte deux entités [73] :

– la première est la révélation d'une infection opportuniste latente précipitée par les modifications immunologiques précoces induites par les antirétroviraux. Dans ce cas, la

réponse immunitaire spécifique à un pathogène est en partie reconstituée, mais elle n'est pas suffisante pour contrôler l'infection. Cela a été observé au cours du premier mois de traitement antirétroviral chez des patients ayant diverses infections opportunistes [73-76] ;

– la deuxième entité est une majoration de la réponse de l'hôte vis-à-vis d'antigènes présents en faible quantité dans les tissus, survenant plus tardivement après l'initiation des antirétroviraux alors que l'infection est contrôlée sur le plan microbiologique.

Le mécanisme pathogénique diffère selon le type d'infections. Il repose sur la restauration d'une hypersensibilité retardée avec réponse TH1 vis-à-vis d'antigènes spécifiques au cours des infections à mycobactéries et probablement d'infections à champignons. Il est lié à une réponse T CD8 inappropriée au cours des infections à Herpesviridæ. Une susceptibilité génétique a été décrite au cours des infections à herpèsvirus ou à mycobactéries.

Un IRIS survient chez 10 à 30 p. 100 des sujets co-infectés par des mycobactéries (*M. tuberculosis* ou MAC) ou par *Cryptococcus neoformans*, plus rarement en cas de co-infection par le CMV et *Pneumocystis jiroveci*. L'évolution est très variable, allant de formes guérissant spontanément dans les semaines suivant l'apparition du syndrome à des formes graves pouvant justifier la réanimation.

IRIS compliquant une infection à mycobactéries

La présentation clinique associe fièvre, lymphadénite, infiltrats pulmonaires, masses inflammatoires, pyomyosite et abcès cutanés. Au cours de la tuberculose, il peut également s'agir d'un ou de plusieurs abcès cérébraux, d'un épanchement pleural, d'une hépato-splénomégalie et d'une ascite. Sur le plan histopathologique, les lésions consistent en une inflammation granulomateuse avec ou sans nécrose. Celles-ci surviennent le plus souvent durant les trois premiers mois (3 semaines habituellement au cours de la tuberculose) suivant l'introduction des antirétroviraux hautement actifs [76-79].

IRIS compliquant une pneumocystose et d'autres infections fongiques

Quelques patients ayant une pneumocystose sévère traitée et ayant reçu des antirétroviraux très précocément ont développé en quelques jours une insuffisance respiratoire aiguë avec fièvre élevée et opacités alvéolaires diffuses [80].

Plusieurs observations isolées ou portant sur un petit nombre de cas ont été rapportées depuis l'introduction des antirétroviraux au cours de l'infection à *C. neoformans* [81]. Le syndrome consistait principalement en la survenue d'une méningite aseptique avec augmentation de la pression intracrânienne, voire une encéphalite diffuse. Les organes impliqués ne correspondent pas obligatoirement à ceux atteints lors d'une cryptococcose initiale, ce qui peut conduire à une errance diagnostique. Une étude multicentrique récente réalisée en France a permis d'estimer l'incidence de l'IRIS à 4,2 pour 100 personnes-années. Le délai médian entre la cryptococcose et l'initiation de la trithérapie était de 12 jours [-39 à +60 jours] et celui entre l'initiation des antirétroviraux et la survenue de l'IRIS était de 8 mois [2-37 mois]. L'analyse multivariée notait comme facteurs de risque la présence d'une fongémie initiale, des CD4 très bas, une cryptococcose révélatrice de l'infection par le VIH et un délai court d'instauration du traitement antirétroviral après le diagnostic de cryptococcose [82]. Ces résultats ont été confirmés dans une autre étude [75].

IRIS à Herpesviridæ

Des rétinites à HSV ont été décrites, ainsi que des uvéites plus retardées avec parfois vitréite, papillite et œdème maculaire. L'examen ophtalmologique met en évidence une inflammation majeure avec réponse T CD8 spécifique in situ.

Plusieurs cas de zona ont été observés peu après l'introduction des antirétroviraux, associés à une augmentation du nombre de lymphocytes CD8 [76].

Diagnostic d'un IRIS

Le diagnostic de l'IRIS est difficile. Il doit être évoqué devant la survenue de manifestations inflammatoires dans les premières semaines suivant l'introduction d'un traitement anti-rétroviral, le plus souvent chez des patients ayant un déficit immunitaire profond, alors que la charge virale plasmatique décroît et que les lymphocytes CD4 remontent. Il est important de distinguer un IRIS d'une infection opportuniste ou des effets indésirables de traitements en cours, afin de ne pas interrompre à tort des médicaments utiles.

Prise en charge thérapeutique d'un IRIS

Le traitement de l'IRIS n'est pas clairement codifié. Il repose sur l'administration de traitements symptomatiques (antipyrétiques, antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens) [77, 82, 83]. Il est recommandé de prescrire une corticothérapie (équivalent de 1 mg/kg/j de prednisone) s'il existe des signes généraux, neurologiques ou viscéraux graves ; la posologie doit être diminuée dès l'amélioration des symptômes. Les antirétroviraux doivent être poursuivis si le patient a moins de 200 CD4/mm³ ; leur interruption transitoire peut se discuter uniquement si les CD4 sont supérieurs à 200/mm³, le temps que les symptômes se résolvent. Une prise en charge chirurgicale a parfois été nécessaire à visée diagnostique devant des adénopathies médiastinales ou devant des lésions du système nerveux central. Un drainage d'abcès a été réalisé dans plusieurs cas. Le traitement de l'infection opportuniste en cours doit être poursuivi.

La survenue d'un tel syndrome pose la question du délai optimal d'introduction des antirétroviraux au décours du diagnostic d'une infection opportuniste chez un patient très immunodéprimé. Quand le bénéfice du traitement antirétroviral est très largement supérieur au risque d'IRIS (microsporidiose, cryptosporidiose, LEMP, maladie de Kaposi), il est légitime de débuter le traitement antirétroviral dès que possible. En revanche, dans les situations à risque élevé d'IRIS (tuberculose, infection à MAC, cryptococcose et, à un moindre degré, pneumocystose et toxoplasmose), il est recommandé d'attendre quelques semaines avant de commencer le traitement antirétroviral. Cette attitude est cependant potentiellement délétère dans la mesure où elle conduit aussi à retarder le début de la restauration immunitaire chez des patients déjà très immunodéprimés et à haut risque de progression clinique (nouvelle infection opportuniste et décès).

Pour limiter le risque de survenue d'IRIS révélant une infection opportuniste non diagnostiquée chez les patients fortement immunodéprimés, il est recommandé de s'assurer de l'absence de pathologie infectieuse latente avant d'introduire les antirétroviraux : radiographie pulmonaire, fond d'œil, PCR CMV et, au moindre doute, hémocultures pour mycobactéries.

INFECTIONS SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES (IST)

Les cinq dernières années ont été marquées par une recrudescence en France d'IST classiques comme la syphilis, les gonococcies et plus récemment le lymphogranulome vénérien (LGV) ou maladie de Nicolas-Favre [84, 85]. Les patients infectés par le VIH, très majoritairement homosexuels masculins, représentent de 30 p. 100 (gonococcies) à 50 p. 100 (syphilis, LGV) des sujets ayant ce type d'IST. L'ensemble des praticiens doit être sensibilisé à la reconnaissance des symptômes cliniques de ces affections.

Syphilis

Le dépistage large (éventuellement répété) de la syphilis est recommandé chez les sujets ayant une conduite sexuelle non protégée, afin de pouvoir traiter les patients à un stade précoce. La syphilis est classée en syphilis précoce (sérologie datant de moins de 1 an, qu'il s'agisse d'une forme primaire, secondaire ou latente précoce) et syphilis tardive (sérologie datant de plus de 1 an ou sans antériorité, regroupant syphilis tertiaire avec ou sans neurosyphilis et syphilis latente tardive). Le diagnostic doit être systématiquement évoqué devant une ulcération génitale, buccale ou anale, une pharyngite traînante, une éruption, d'autant plus s'il existe des éléments palmoplantaïres, un tableau infectieux pseudo-viral, une paralysie d'un nerf facial ou une uvéite. 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 chevauchantes).

L'interprétation des tests sérologiques est identique, que les patients soient infectés ou non par le VIH, mais il faut signaler la possibilité de faux VDRL positifs au cours de l'infection par le VIH. L'absence de décroissance des titres sérologiques doit faire évoquer un échec du premier traitement ou une recontamination et dès lors faire discuter un éventuel retraitement ; celui-ci est formellement recommandé en l'absence d'une diminution d'un facteur 16 du titre de VDRL à 6 mois. Des tests sérologiques négatifs en présence de signes cliniques évocateurs d'une syphilis récente (chancre) doivent être recontrôlés, compte tenu du décalage d'environ 10 jours entre l'apparition du chancre et la positivité des tests (intérêt du FTA Abs dans cette situation). Dans ce cas, on peut s'aider de l'examen au microscope à fond noir et traiter sans attendre le résultat des sérologies.

La pratique systématique d'une ponction lombaire au cours d'une syphilis précoce n'est recommandée que devant des signes ophtalmologiques (uvéite, rétinite) ou neurologiques centraux (paralysie d'une paire crânienne, signes de localisation ou syndrome confusionnel). L'interprétation des résultats de la ponction lombaire requiert l'évaluation simultanée des sérologies plasmatiques ; elle est particulièrement difficile chez les sujets infectés par le VIH. Il n'y a pas de consensus en cas de 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.

Le traitement de la syphilis précoce est le même que chez les patients non infectés par le VIH : benzathine pénicilline G (Extencilline[®]) à la dose unique de $2,4 \times 10^6$ U en intramusculaire. Afin de diminuer la douleur de l'injection, il est possible d'ajouter 2 ml de lidocaïne à l'ampoule d'Extencilline[®]. En cas d'allergie à la pénicilline, on recommande de réaliser une induction de tolérance (contact avec un service spécialisé) ; à défaut, et malgré le peu d'expérience chez des patients VIH, un traitement de 15 jours par tétracyclines est proposé (les macrolides, dont l'azithromycine, ne sont pas recommandés, compte tenu de la possible résistance du tréponème à cette classe d'antibiotiques).

Le traitement de la syphilis tardive sans signe neurologique repose, comme chez les patients non infectés par le VIH, sur l'administration de trois injections intramusculaires de $2,4 \times 10^6$ U de benzathine pénicilline G réalisées à une semaine d'intervalle. En cas d'allergie et en l'absence de tentative d'induction de tolérance, l'alternative (non validée chez les sujets porteurs du VIH) pourrait être la doxycycline à raison de 100 mg 2 fois/j pendant 28 jours.

En cas de neurosyphilis ou de syphilis ophtalmique, le traitement de référence est l'administration intraveineuse de pénicilline G cristalline aqueuse à raison de 18 à 24×10^6 U/j (3 à 4×10^6 U toutes les 4 heures ou en perfusion continue) pendant 10 à 14 jours. Dans cette situation, la prescription alternative de céftriaxone à la posologie de 2 g/j IV pendant la même durée est souvent effectuée, compte tenu de sa simplicité d'utilisation.

Infections gonococciques

Plus d'un tiers 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 p. 100 des cas et le plus souvent asymptomatique. On recherchera également un foyer anorectal.

Le traitement de référence est la céftriaxone (250 à 500 mg) en intramusculaire en dose unique. En seconde intention, on peut proposer 400 mg de céfixime (Oroken[®]) en prise orale unique. La ciprofloxacine (500 mg en prise orale unique) n'est indiquée qu'en cas de contre-indication ou d'allergie aux β -lactamines et sous contrôle bactériologique, du fait du taux élevé (près de 30 p. 100) de souches de gonocoque résistantes. On associe systématiquement un traitement anti-*Chlamydia* au traitement de la gonococcie.

Lymphogranulome vénérien ou maladie de Nicolas-Favre

On observe des petits foyers d'anorectite à *Chlamydia trachomatis* de sérovar L1, L2 ou L3 depuis 2002 chez des sujets homosexuels ; près de 50 p. 100 sont infectés par le VIH. Les signes digestifs sont souvent au premier plan et trompeurs (ténesmes, diarrhées glaireuses, écoulement mucopurulent), plus rarement adénopathie inguinocrurale inflammatoire. L'examen anuscopique retrouve une muqueuse inflammatoire et des ulcérations multiples. Le diagnostic repose sur la PCR *Chlamydia* pratiquée sur un prélèvement d'écoulement purulent ou sur une ulcération ; le typage des sérovards est réalisé par séquençage ou RFLP. Seuls les sérovards L1, L2 et L3 sont associés à la maladie de Nicolas-Favre. La sérologie *Chlamydia trachomatis* montre des titres élevés. Le traitement repose sur la doxycycline 200 mg/j pendant 21 jours.

Infections à *Chlamydia*

Bien qu'elles ne soient pas particulièrement fréquentes ou de présentation particulière chez les sujets séropositifs, il apparaît utile de rappeler ici les recommandations de prise en charge des urétrites et cervicités à *Chlamydia*, à savoir azithromycine (Zithromax[®]) 1 g en monodose, ou doxycycline 200 mg/j en 2 prises pendant 7 jours.

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 :

- renforcer les messages de prévention ;
- 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]. Elles sont volontiers récidivantes. Les pneumopathies bactériennes récidivantes constituent d'ailleurs un critère de Sida depuis 1993.

Le pneumocoque est le premier agent en cause et l'incidence des infections à pneumocoques est 100 fois supérieure à celle de la population générale [86]. Ces infections sont souvent sévères, pouvant se compliquer d'une détresse respiratoire aiguë, de bactériémies voire de méningites.

Une étude américaine a permis d'identifier comme principaux facteurs de risque l'âge supérieur à 65 ans, le fait d'être Afro-Américains, la toxicomanie intraveineuse, l'intoxication tabagique ou alcoolique, le stade Sida ou un taux de lymphocytes CD4 inférieurs à 500/mm³ [87]. Les patients peuvent cependant développer des infections à pneumocoques sévères malgré un taux de CD4 supérieur à 500/mm³.

Chez les sujets recevant un traitement antirétroviral actif, l'incidence des infections à pneumocoques a diminué d'environ 40 p. 100, mais cette diminution reste inférieure à celle observée pour les infections opportunistes classiques. Sur ce terrain, l'émergence de souches résistantes à la pénicilline, aux macrolides et au cotrimoxazole est préoccupante [88].

H. influenzae (souches non typables) est le second agent en cause, tandis que les germes des pneumopathies atypiques sont plus rarement rencontrés (*L. pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* essentiellement).

Chez les sujets très immunodéprimés, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* sont parfois à l'origine d'infections pulmonaires ou ORL sévères et récidivantes.

Traitemennt curatif

Le traitement initial des pneumopathies bactériennes doit cibler les principaux germes responsables, en particulier le pneumocoque et *Hæmophilus influenzae*. Les recommandations émanant de la conférence de consensus récente sur le traitement des infections respiratoires basses sont applicables aux patients infectés par le VIH et amènent à proposer en première intention un traitement par la céftriaxone ou l'amoxicilline-acide clavulanique [89]. L'association à un macrolide peut s'envisager en cas de pneumopathie sévère pour couvrir une légionellose (dont le traitement de référence est l'association érythromycine/rifampicine). L'utilisation des fluoroquinolones doit être mûrement réfléchie, compte tenu du risque d'abîter sans la traiter une tuberculose pulmonaire. Une réévaluation à 48-72 heures permettra de cibler l'antiothérapie sur le germe en cause.

Prévention

Plusieurs moyens sont envisageables :

- le meilleur moyen de prévenir les récidives est d'instaurer un traitement antirétroviral actif ;
 - l'arrêt du tabagisme doit être activement encouragé ;
 - la vaccination antipneumococcique est recommandée (voir Chapitre 5) ;
 - la vaccination antigrippale est recommandée principalement pour prévenir une surinfection bactérienne en période de grippe ;
 - l'efficacité préventive du cotrimoxazole ou des macrolides (clarithromycine quotidienne ou azithromycine hebdomadaire) vis-à-vis des infections bactériennes a été indirectement démontrée dans des études de prophylaxie. Cependant, l'utilisation large de ces médicaments augmente le risque d'acquisition de souches résistantes aux antibiotiques. De ce fait, ces molécules ne doivent pas être prescrites pour la prophylaxie des infections respiratoires à pyrogènes, mais seulement dans leurs indications respectives en prophylaxie des infections opportunistes.

Infections digestives [90-92]

Ces infections sont essentiellement dues aux salmonelles (principalement non typhiques) 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 [90]. Les souches en cause sont des salmonelles non typhiques, *S. enteritidis* et *S. typhimurium* en particulier. L'infection est généralement symptomatique allant de la gastro-entérite simple à la bactériémie sévère, parfois sans signes digestifs (en particulier sur terrain très immunodéprimé).

Les infections à *Campylobacter*, moins fréquentes, sont souvent associées à une diarrhée prolongée, parfois compliquée de bactériémie avec signes extradigestifs.

Leur traitement curatif est représenté principalement par les fluoroquinolones (ofloxacine ou ciprofloxacine pendant 5 à 7 jours) pour les salmonelles et *Yersinia* et par les macrolides pendant 7 jours pour *Campylobacter*.

Prévention des récidives

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 [91]. Il fait appel aux antibiotiques utilisés dans le traitement d'attaque, mais aucun essai contrôlé n'a démontré le bénéfice d'une telle attitude. À l'instar des autres infections opportunistes, la prophylaxie secondaire des septicémies à salmonelles peut être interrompue en cas de traitement antirétroviral actif.

Prévention primaire

Une antibioprophylaxie 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) et de les prendre de façon empirique, pour une durée de 5 jours, en cas de diarrhée fébrile de plus de 48 heures.

Le cotrimoxazole pourrait être partiellement efficace en prophylaxie des gastro-entérites à salmonelles ; cependant, il ne doit pas être utilisé dans cette indication en raison de sa toxicité et du risque d'émergence d'une résistance.

Prévention de l'exposition

Le risque d'infections bactériennes à transmission orofécale est élevé chez les personnes voyageant dans les pays en voie de développement. Des conseils d'hygiène doivent être prodigués aux patients avant leur voyage (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 séropositifs pour le VIH ayant reçu une antibiothérapie récente [92]. Sa prise en charge n'est pas différente de celle pratiquée chez les patients non infectés par le VIH.

Infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM)

Le taux de colonisation par un staphylocoque doré résistant à la méthicilline atteint 6 p. 100 des patients ambulatoires dans une étude récente [93]. Le risque d'acquérir une infection sévère à staphylocoque doré résistant à la méthicilline est lié au fait d'avoir

été exposé à des β -lactamines, aux antécédents d'hospitalisations multiples, mais aussi à un taux bas de CD4 [94]. Cependant, la résistance en elle-même ne constitue pas un facteur pronostique péjoratif chez ces patients.

Bartonelloses

La prévalence des infections à *Bartonella* est probablement sous-estimée [95] chez les patients ayant une fièvre prolongée à un stade d'immunodépression avancée. L'organisme le plus fréquemment en cause est *B. henselæ*, bactérie à Gram négatif à multiplication intracellulaire, transmis par le chat. Des infections à *B. quintana* ont également été décrites. À côté du tableau sévère d'angiomatose bacillaire liée à *B. henselæ*, des tableaux plus polymorphes peuvent se voir et en particulier des fièvres prolongées avec ou sans point d'appel (tel qu'une adénopathie, des lésions cutanées, des hépatites). Ces infections surviennent en général à un stade d'immunodépression avancée ($CD4 < 50/mm^3$). Le diagnostic repose sur la culture (hémodulture ou culture de tissu), l'histologie, la PCR ADN dans le sang ou sur les tissus, et la sérologie. Leur recherche est très utile car ces infections sont simples à traiter par des antibiotiques tels que les macrolides (*B. henselæ*) ou la doxycycline 200 mg/j (*B. quintana*) pendant une durée prolongée (3 mois pour l'angiomatose bacillaire).

Nocardioses

Les infections à *Nocardia* sont rares et surviennent plus volontiers chez des toxicomanes par voie intraveineuse et à un stade d'immunodépression avancée ($CD4 < 100/mm^3$). Si l'atteinte pulmonaire est la plus fréquente, des localisations cutanées ou au niveau des tissus mous sont décrites, ainsi que des atteintes disséminées. Malgré une bonne sensibilité *in vitro* à de nombreux antibiotiques (principalement cotrimoxazole, mais aussi imipénème, amikacine, amoxicilin-acide clavulanique et céphalosporine de 3^e génération), son traitement doit être prolongé plusieurs mois ; sa mortalité reste élevée avec un risque de rechute à l'arrêt du traitement [96]. La prophylaxie de la pneumocystose par le cotrimoxazole limite probablement le risque de survenue de cette infection chez les sujets très immunodéprimés.

Infections à *Rhodococcus equi*

R. equi est une bactérie à Gram positif responsable d'une zoonose qui affecte essentiellement les chevaux. Il est considéré comme un pathogène opportuniste chez l'immuno-déprimé, chez lequel il peut être responsable de pneumopathies nécrosantes et de localisations abcédées extrapulmonaires. Le traitement nécessite souvent une intervention chirurgicale associée à une antibiothérapie prolongée (la bactérie est en général sensible aux glycopeptides, imipénème, rifampicine, quinolones).

INFECTIONS GYNÉCOLOGIQUES À HPV

Compte tenu de la fréquence élevée des néoplasies intra-épithéliales (CIN) liées à l'infection par les papillomavirus humains (HPV) chez les femmes séropositives pour le VIH [97], il est recommandé de pratiquer un frottis cervical de dépistage à la découverte de la séropositivité, puis tous les ans. Le frottis ayant la même valeur diagnostique chez les femmes séropositives que chez les femmes séronégatives [98], il n'y a pas lieu de proposer de colposcopie systématique.

Conduite diagnostique en cas de frottis anormal

Une colposcopie doit être systématiquement réalisée devant toute anomalie cytologique. La colposcopie permet de repérer les lésions et d'orienter les prélèvements biopsiques. Elle doit explorer tout le tractus génital. Lorsque la colposcopie ne permet pas d'observer l'intégralité des lésions cervicales, notamment vers le canal endocervical, elle est considérée comme insuffisante.

Lorsque le frottis montre la présence d'atypies cellulaires de signification indéterminée (ASCUS), une recherche des HPV oncogènes par prélèvement cervical peut être proposée avant la colposcopie. Si la recherche est négative, on proposera un nouveau frottis à six mois. Si elle est positive, on réalisera une colposcopie car le risque de lésion est alors deux fois plus élevé [99].

Conduite thérapeutique devant une lésion histologique du col utérin

La conduite dépend du grade de la lésion [100] :

- lésions histologiques malpighiennes de bas grade (CIN 1) : surveillance à type de frottis et colposcopie tous les 6 mois avec biopsie éventuelle. Un traitement par conisation doit être proposé en cas d'aggravation vers une lésion plus sévère ;
- lésions histologiques malpighiennes de haut grade (CIN 2 et 3) : les lésions CIN 2 et 3 doivent toujours être traitées. Les méthodes de résection (électrorésection à l'anse ou conisation au bistouri) sont indiquées.

Modalités de surveillance post-thérapeutique des CIN

Les modalités de surveillance post-thérapeutique des CIN doivent tenir compte de la fréquence élevée des récidives (supérieure à 50 p. 100) chez les femmes séropositives [101]. 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 récidive 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, hysterectomie).

L'hysterectomie peut être envisagée en cas de pathologie associée (fibromes, etc.) ou de récidive après conisation. Après hysterectomie, la surveillance comporte des frottis vaginaux réguliers du fait du risque de survenue de lésions à ce niveau [102].

Indications thérapeutiques et modalités de surveillance post-thérapeutique des carcinomes du col utérin

Dans un carcinome malpighien micro-invasif du col dont l'invasion est inférieure ou égale à 3 mm sans embole lymphatique ou vasculaire, une conisation en zone saine est une modalité thérapeutique suffisante [100]. En présence d'emboles lymphatiques ou vasculaires, une chirurgie plus radicale semble préférable pour apprécier le risque paramétral et ganglionnaire.

Les modalités de traitement du cancer invasif du col sont les mêmes que pour les femmes non infectées par le VIH : traitement chirurgical, éventuellement associé à une radiothérapie en fonction du stade de la tumeur.

À côté des lésions du tractus génital, des *lésions du canal anal* également liées à l'infection à HPV ont été décrites chez les femmes. Elles sont plus fréquentes en cas de lésions cervicales [103].

Vaccin anti-HPV

Les résultats préliminaires de vaccination anti-HPV thérapeutique chez des femmes présentant une maladie du col à HPV en dehors de tout contexte d'immunodépression sont plutôt décevants, mais une évaluation chez les immunodéprimées reste d'intérêt. Les vaccins préventifs contre l'infection HPV prochainement disponibles [104, 105] ne devraient pas avoir d'indication chez les adultes, compte tenu de l'acquisition de l'infection HPV dès les premiers rapports sexuels ; l'épidémiologie globale de la pathologie HPV ne pourra être modifiée que par une vaccination préconisée à l'adolescence.

INFECTIONS ANALES À HPV

L'infection à papillomavirus (HPV) oncogène au niveau du canal anal peut induire des dysplasies de la muqueuse anale. Ces lésions sont précurseurs de la survenue du cancer anal.

De nombreuses études menées avant l'ère des trithérapies ont mis en évidence une prévalence et une incidence élevées d'infection à HPV et de dysplasies du canal anal, surtout chez les homosexuels infectés par le VIH, mais aussi à un moindre degré parmi les autres groupes de transmission du VIH et chez les femmes [106-108]. Plusieurs études épidémiologiques menées avant l'ère des trithérapies ont confirmé l'augmentation de l'incidence du cancer du canal anal au cours de l'infection par le VIH [109].

L'impact de la restauration immunitaire sous trithérapie sur la prévalence des dysplasies anales est encore mal connu. Les premières études disponibles suggèrent que la restauration immunitaire ne s'accompagne pas d'une réduction de la prévalence de l'infection à HPV et des dysplasies anales [110, 111]. Plusieurs études récemment publiées suggèrent qu'il existe même une augmentation de l'incidence du cancer du canal anal chez les patients infectés par le VIH malgré l'introduction des trithérapies antirétrovirales [112]. L'analyse préliminaire de la cohorte française FHDH va dans le même sens.

L'ensemble de ces données apporte des arguments forts pour proposer un dépistage aux hommes ayant des pratiques de rapports sexuels anaux réceptifs, car il s'agit de loin de la population la plus à risque. De plus, un dépistage est recommandé chez les femmes ayant une dysplasie ou un cancer du col utérin et chez tout patient ayant un antécédent de condylomes anogénitaux. La réalisation de ce dépistage nécessite une mobilisation conjointe des services hospitaliers prenant en charge les patients infectés par le VIH, des protocoles et des anatomopathologistes. Le dépistage des lésions dysplasiques anales peut être réalisé par cytologie et/ou biopsie de lésions visibles.

La sensibilité et la spécificité du dépistage cytologique du canal anal sont équivalentes à celles observées dans le dépistage cytologique des lésions cervicales chez la femme. Selon les études, la sensibilité varie de 81 à 91 p. 100 et la spécificité de 38 à 63 p. 100 [113]. La référence reste l'histologie, qui doit être systématiquement pratiquée en cas de cytologie anormale.

En première intention, une surveillance par cytologie annuelle est indiquée. Le frottis peut être réalisé par tout praticien exercé qui réalisera un écouvillonnage circonférentiel à 3-4 cm de la marge anale, en insistant sur les quatre points cardinaux (écouvillon dacron plutôt que coton).

En cas de cytologie anormale, une anuscopie idéalement à « haute résolution » sous colposcope devra être effectuée pour visualiser les lésions et permettre la réalisation d'une biopsie. Une surveillance rapprochée semestrielle est alors nécessaire.

Les modalités des traitements locaux des dysplasies ne sont pas encore bien codifiées. La stratégie de prise en charge thérapeutique dépend de la sévérité des lésions (dysplasie de bas grade, dysplasie de haut grade, carcinome *in situ*), de l'étendue des lésions et de leur

topographie intracanalaire ou externe. Le traitement selon les cas peut reposer sur la cryothérapie, l'électrocoagulation, le laser, la chirurgie, la podophylline ou l'imiquimod. Aucune de ces stratégies n'a démontré sa supériorité par rapport aux autres.

Le cancer invasif de l'anus est accessible à un traitement associant chirurgie, radiothérapie et/ou chimiothérapie, et son pronostic est d'autant meilleur qu'il est traité précocement avant l'apparition de métastases ganglionnaires.

MALADIE DE KAPOSI

Le diagnostic de la maladie de Kaposi (MK) est clinique et/ou histologique. Ni la sérologie ni la PCR HHV-8 ne sont recommandées dans le diagnostic ou le suivi thérapeutique. Chez un patient naïf d'antirétroviraux, le traitement anti-VIH constitue le traitement de fond de la MK avec, à terme, une réponse quasi complète chez la grande majorité des malades [114]. Cette réponse peut être longue à obtenir (3 à 6 mois). Une progression précoce peut survenir [115, 116], dans le mois qui suit l'instauration des antirétroviraux. Cette poussée, assimilée à un syndrome de reconstitution immunitaire, peut être grave, en particulier dans les formes viscérales. Il est donc recommandé de surveiller étroitement toute MK dans les trois premiers mois qui suivent l'instauration du traitement antirétroviral.

Dans les MK cutanées gênantes, l'adjonction de thérapeutiques locales peut être discutée : laser, cryothérapie, chimiothérapie intralésionnelle (0,1 ml/0,5 cm² d'une solution à 0,2 à 0,3 mg/ml de vinblastine [Velbé®] ou bléomycine ou acide rétinoïque gel topique [Panretin®]), radiothérapie [117]. Dans cette situation, la place d'une chimiothérapie systémique courte (2 à 3 mois) par bléomycine ou doxorubicine liposomale (Caelyx®) n'a pas été évaluée, mais la toxicité des molécules devrait limiter leur utilisation. La place de l'interféron α2a recombinant, longtemps utilisé dans cette indication, apparaît désormais très restreinte.

Dans le cas de MK évolutives symptomatiques, invalidantes, en présence de lésions viscérales, en particulier pulmonaires, ou devant une poussée contemporaine de reconstitution immunitaire, il est recommandé d'initier parallèlement au traitement antirétroviral une chimiothérapie systémique [117-119]. Celle-ci peut également être proposée en cas de survenue de MK chez un patient échappant aux antirétroviraux. La doxorubicine liposomale (Caelyx®) administrée à la dose de 20 mg/m² toutes les 2 à 3 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 [118]. Une molécule voisine, la daunorubicine liposomale (Daunoxome®), est administrée à la dose de 40 à 60 mg/m² toutes les 2 semaines.

En cas d'échec sous anthracyclines (environ 50 p. 100 des patients), on peut proposer l'usage des taxanes (Taxol®, Taxotère®) qui ont montré une efficacité de l'ordre de 60 p. 100 dans cette situation [120]. En Europe, seul le Taxol® à la dose de 100 mg/m² tous les 15 jours a l'AMM dans cette indication.

La coordination de la chimiothérapie et de la thérapeutique antirétrovirale est décrite plus loin.

MALADIE DE CASTELMAN

La maladie de Castelman est un syndrome lymphoprolifératif rare, associé à HHV-8, dont la présentation clinique est proche de celle des lymphomes (fièvre, adénopathies, hépato-splénomégalie). Sa prise en charge repose sur la chimiothérapie. L'évaluation du rituximab est en cours. En raison du pronostic de cette pathologie, en particulier de son

risque d'évolution vers un lymphome non hodgkinien agressif, sa prise en charge relève de services spécialisés.

LYMPHOMES

Leur prise en charge doit être réalisée soit dans des centres onco-hématologiques de référence, soit dans des services prenant en charge des patients VIH et ayant une forte expérience des pathologies considérées.

Lymphomes non hodgkiniens (LNH) systémiques

Ils représentent la première cause de mortalité des patients infectés par le VIH en France [121].

Principes du traitement

La chimiothérapie de référence reste le protocole CHOP (adriamycine 50 mg/m² J1, vin-cristine 1,2 mg/m² J1, cyclophosphamide 750 mg/m² J1, prednisone 40 mg/m² J1 à J4 tous les 21 jours) ou ses dérivés (variantes portant sur les doses et le mode d'administration) tels le m-Bacod ou surtout l'ACVBP qui est proposé dans des LNH plus sévères (avec score IPI > 1⁽¹⁾) [122-123]. L'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques doit être plus large que chez les patients non-VIH. L'association d'un anticorps monoclonal anti-CD20, le rituximab (MabThera[®]), à la chimiothérapie par CHOP (R-CHOP) a démontré sa supériorité chez les patients de plus de 60 ans non-VIH. Cette association a été testée chez des sujets VIH dans deux essais avec des résultats discordants : l'essai ANRS 085 [124] a montré des résultats très satisfaisants chez les patients ayant des CD4 supérieurs à 200 mm³ et un score IPI inférieur à 2. En revanche, cette association a donné des résultats insuffisants chez les patients ayant des critères de mauvais pronostic. L'essai nord-américain AMC O10 [125] n'a pas montré de bénéfice à l'adjonction de rituximab, et un surcroît de décès par infections bactériennes a été observé chez des patients ayant moins de 50 CD4/mm³.

À ce jour, on peut proposer la stratégie suivante devant un lymphome diffus à grandes cellules B :

- patients ayant un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 50 mm³ et un score IPI à 0 ou 1 : six cycles de R-CHOP ;
- patients ayant un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 50 mm³ et un score IPI supérieur à 1 : soit ACVBP (l'ajonction de rituximab est en cours d'évaluation dans les lymphomes agressifs de l'adulte non porteur du VIH), soit chimiothérapie suivie d'intensification après recueil de cellules souches (schéma non encore validé) ;
- patients ayant un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 50 mm³ : décision au cas par cas en fonction des antécédents et de l'état général.

Les lymphomes de Burkitt avec atteinte médullaire et/ou méningée doivent être traités avec des chimiothérapies encore plus intensives, dérivées de celles utilisées chez les patients non-VIH (type LMB). Une prophylaxie méningée intrathécale ou systémique est recommandée.

(1) Le score IPI est quantifié de 0 à 3, un point étant donné pour chacun des critère suivants : LDH > normale, Karnofsky < 60 p. 100 (ou ECOG 2 à 4), stade d'Ann Arbor III ou IV.

Les rechutes de lymphomes peuvent être traitées par intensification et autogreffe [126-127]. Les risques infectieux sont élevés, mais des secondes rémissions durables ont été observées chez certains patients.

Lymphome cérébral primitif

Depuis l'avènement des multithérapies, les patients atteints de lymphomes cérébraux peuvent bénéficier, si leur état général le permet, de protocoles chimiothérapeutiques comprenant le plus souvent de fortes doses de méthotrexate et de corticoïdes [128]. Dans les autres cas, la radiothérapie cérébrale associée à une corticothérapie, ou des chimiothérapies palliatives sont indiquées.

Maladie de Hodgkin

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 la radiothérapie pour les tumeurs localisées.

La coordination de la chimiothérapie et de la thérapeutique antirétrovirale est décrite plus loin.

CANCERS NON CLASSANT SIDA

Les cancers les plus fréquents chez les patients infectés par le VIH sont représentés par la maladie de Hodgkin, les néoplasies des voies respiratoires et, à un moindre degré, le cancer du canal anal, les hépatocarcinomes et les autres cancers [130].

De façon générale et dans l'état actuel des connaissances, il n'a pas été démontré que la prise en charge spécifique d'une néoplasie chez un sujet infecté par le VIH, quelle qu'elle soit, devait différer de celle d'un sujet non infecté.

Toutefois, la prise en compte du statut immunitaire, du traitement antirétroviral et des prophylaxies, de la toxicité combinée des différents médicaments et des interactions médicamenteuses est indispensable.

Cancer bronchique

L'incidence est deux à quatre fois supérieure chez les sujets infectés par le VIH à celle observée dans la population générale, et semble croître depuis l'avènement des multithérapies antirétrovirales (incidence 0,7 pour 1 000 patient-années) [131]. Cependant, aucune étude n'a pu ajuster précisément ce risque sur le tabagisme. Alors que la prévalence est estimée à 51 p. 100 [IC 95 p. 100 : 49-53] dans la cohorte Aquitaine (elle est de 34 p. 100 dans la population générale française) [132], l'étude de Clifford ne trouvait aucun cas de cancer des voies aériennes chez les non-fumeurs [133]. Des études épidémiologiques à large échelle devraient permettre d'établir si le risque accru de cancer pulmonaire des sujets infectés par le VIH est uniquement lié une prévalence élevée du tabagisme ou si d'autres facteurs (viraux, immunologiques et thérapeutiques) sont associés. La présentation clinique est habituellement avancée et le pronostic moins bon que dans la population générale [134]. Certaines caractéristiques clinicopathologiques (prévalence des adénocarcinomes et progression rapide de la maladie) plaideraient pour un rôle propre de l'immunodépression. Sur le plan thérapeutique, aucune étude n'a montré que les patients infectés par le VIH devaient recevoir un traitement différent de celui habituellement recommandé chez les patients non infectés, incluant la chirurgie.

Compte tenu de la fréquence des néoplasies pulmonaires et de leur pronostic très défavorable, les attitudes de prévention et de dépistage précoce doivent être développées. Le sevrage tabagique et le plus souvent un contact avec un centre antitabac doivent être systématiquement proposés aux patients fumeurs, en tenant compte des symptômes dépressifs et des co-dépendances associées. Le bénéfice apporté par la réalisation périodique d'une imagerie thoracique (radiographie ou tomodensitométrie) chez les sujets fumeurs porteurs du VIH reste à évaluer.

Hépatocarcinome

L'incidence et la mortalité associées aux hépatocarcinomes sont principalement liées à la prise excessive d'alcool et aux co-infections par les virus des hépatites B et C. De nombreux arguments biologiques et épidémiologiques confortent l'idée d'un rôle facilitant du VIH dans la genèse des hépatocarcinomes, impliquant le maintien d'une immunité la plus élevée possible et donc la mise en place précoce d'un traitement antirétroviral chez les patients co-infectés. Les mesures de prévention de l'hépatocarcinome reposent sur le dépistage sérologique systématique des infections par le VHC et le VHB, leur prise en charge thérapeutique précoce et le sevrage en alcool. Le dépistage de l'hépatocarcinome par la réalisation tous les 4 à 6 mois d'une échographie (complétée d'une IRM hépatique en cas de suspicion d'hépatocarcinome) et d'un dosage de l'α-fœtoprotéine est justifié chez les patients cirrhotiques, qu'ils aient été ou non traités pour leur co-infection. Dans les stades précoces, 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 [135].

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 séminomes testiculaires, de leucémies et de mélanomes par rapport à la population générale.

L'excès de risque des leucémies aigües 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 [136].

L'incidence des cancers de la tête et du cou semble également supérieure à celle dans la population générale et serait étroitement liée à l'infection par le virus d'Epstein-Barr [137]. 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 UV sont évoquées comme de possibles circonstances favorisantes.

Prophylaxies des infections opportunistes

L'immunodépression induite par les chimio- et radiothérapies implique la mise en place d'une prophylaxie systématique de la pneumocystose et de la toxoplasmose par cotrimoxazole (1 cp à 400 mg/j), quel que soit le niveau initial des lymphocytes CD4. Au décours du traitement immunodépresseur, la prophylaxie ne sera interrompue qu'après s'être assuré de la stabilité d'un taux de CD4 supérieur à 200/mm³ depuis au moins 3 mois.

CHIMIOTHÉRAPIE ET TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL

La responsabilité de l'immunodépression, et potentiellement du VIH lui-même, dans les processus d'oncogenèse doit faire discuter une initiation du traitement antirétroviral chez les patients naïfs ou une optimisation de celui-ci chez les sujets prétraités atteints d'une néoplasie, quel que soit le taux de lymphocytes CD4. En particulier, le contrôle de la réPLICATION virale VIH par les antirétroviraux est associé à une nette amélioration de la survie des patients traités pour un lymphome [138]. Cela justifie le maintien ou l'instauration d'un traitement antirétroviral efficace parallèlement à l'introduction de la chimiothérapie. Ce traitement doit prendre en compte les problèmes de toxicité cumulée (hématotoxicité de la zidovudine, neurotoxicité de la stavudine associée à la vincristine ou à la vinblastine). Néanmoins, l'initiation ou le changement de traitement antirétroviral ne doit pas retarder le traitement spécifique par chimiothérapie ou radiothérapie de la néoplasie. En particulier, en cas de difficultés digestives (vomissements chimio-induits, mucites), il est préférable de privilégier la chimiothérapie quitte à arrêter transitoirement le traitement antirétroviral.

En cas de suspension thérapeutique, les précautions habituelles concernant les INNTI (arrêt décalé) devront être adoptées et, si l'arrêt est programmé, les associations thérapeutiques dépourvues de cette classe thérapeutique seront privilégiées. Le recours aux facteurs de croissance hématopoïétiques doit être systématiquement évoqué et pourrait 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), et le traitement antirétroviral peut justifier une adaptation en fonction de la clairance de la créatinine.

Une attention particulière doit être apportée aux patients ayant été ou étant porteurs d'une hépatite B réplicative (Ag HBs+/ADN VHB+). 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 13-III)

Les interactions sont à craindre lorsqu'il existe une voie métabolique commune entre les agents cytotoxiques et les IP ou les INNTI (*voir* Tableau 13-III). Ainsi l'inhibition du cytochrome P450 3A par les IP/r peut-elle conduire à un surdosage chimiothérapeutique et à une augmentation du risque de toxicité. À l'inverse, l'induction enzymatique non spécifique de la majorité des enzymes et transporteurs impliqués dans le métabolisme des médicaments par les INNTI et certains IP tels que le nelfinavir, le ritonavir, le tipranavir et l'amprénavir (fosamprénavir) peut amener une diminution des concentrations des cytotoxiques et être responsable d'un traitement antitumoral sous-optimal (*voir* Chapitre 10). Le dosage plasmatique des chimiothérapies n'étant pas réalisé en pratique courante, une modification du traitement antirétroviral, voire une suspension transitoire de celui-ci est parfois nécessaire en cas de suspicion d'interaction.

Les interactions entre les antirétroviraux et le méthotrexate, le fluoro-uracile ou les dérivés des sels de platine sont en revanche peu probables, compte tenu de l'élimination par voie rénale sous forme inchangée de ces derniers médicaments.

L'impact des chimiothérapies sur la pharmacocinétique des IP et des INNTI, possiblement médié par la glycoprotéine P (Pgp), n'a pas été évalué.

De façon générale, lorsqu'une chimiothérapie est envisagée, et sous réserve des données de résistance du VIH aux traitements, la prescription d'une association de deux INTI dépourvus de toxicité hématologique ou d'un INTI et du ténofovir associés à un IP non potentialisé par le ritonavir peut être discutée au cas par cas.

Tableau 13-III Effet des antirétroviraux sur le métabolisme des médicaments antinéoplasiques (d'après Antoniou T, Tseng AL [139])

Médicaments antinéoplasiques	Voie d'élimination principale	Effet des antirétroviraux sur les concentrations des chimiothérapies associées
Antinéoplasiques cytotoxiques		
<i>Taxanes</i> Docétaxel (Taxotere®) Paclitaxel (Taxol®)	Métabolisme par CYP3A	<i>IP associé au ritonavir</i> ⁽¹⁾ : inhibition importante du métabolisme et augmentation des concentrations des cytotoxiques Surveiller la tolérance, voire diminution de posologie
<i>Alcaloïdes de la pervenche</i> Vincristine (Oncovin®) Vinblastine (Velbé®) Vinorelbine (Navelbine®) Vindésine (Eldisine®) Étoposide, VP16 (Vépéside®) Irinotécan (Campto®) Ifosfamide (Holoxan®) Erlotinib (Tarceva®) Thiotépa Tamoxifène (Novaldex®) Exémestane (Aromasine®)		<i>IP sans ritonavir</i> : augmentation modérée des concentrations des cytotoxiques Surveillance de la tolérance <i>INNTI</i> : diminution modérée des concentrations des cytotoxiques Conséquences cliniques non évaluées
<i>Corticostéroïdes</i> Prednisolone (Solupred®) Méthylprednisolone (Solu-Médrol®) Dexaméthasone		
Cyclophosphamide (Endoxan®) Dacarbazine (Déticène®)	Autres CYP	<i>INNTI et certains IP (tels que nelfinavir, ritonavir</i> ⁽²⁾) :
Melphalan (Alkéran®) Doxorubicine (Adriamycine®) Mitomycine (Amétycine®) Mitoxantrone (Novantrone®) Bléomycine (Bléomycine®)	Autres (conjugaison, etc.)	diminution modérée des concentrations des cytotoxiques Conséquences cliniques non évaluées
Méthotrexate Fluoro-uracile (Fluorouracile® et per os) Capécitabine® Cisplatine Carboplatine	Voie rénale sous forme inchangée	Interactions peu probables
Anticorps monoclonaux antinéoplasiques		
Rituximab (Mabthera®) Alemtuzumab (MabCampath®) Cétuximab (Erbitux®) Trastuzumab (Herceptin®) Bévacizumab (Avastin®)	Dégénération peptidique	Interactions peu probables

(1) L'importance de l'inhibition peut varier en fonction des IP associés au ritonavir.

(2) L'effet inducteur potentiel du ritonavir faible dose et des associations fosampénavir ou tipranavir avec ritonavir est mal évalué.

Points forts

- Il est impératif de prescrire une prophylaxie de la pneumocystose (voire de la toxoplasmose) chez les patients ayant moins de 200 CD4/mm³ (ou < 15 p. 100) (AI).
- Il faut suspecter un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) devant des manifestations cliniques atypiques survenant au décours de l'initiation d'un traitement antirétroviral chez les patients très immunodéprimés (AI).
- La prévention de l'IRIS passe par le dépistage d'une infection opportuniste latente chez les patients fortement immunodéprimés. Le respect d'un délai de quelques semaines entre le traitement des infections opportunistes à plus fort risque d'IRIS et le début des antirétroviraux est souvent justifié (BIII).
- La mise en route d'un traitement antituberculeux ou antifongique impose de tenir compte des interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux (AI).
- Un dysfonctionnement cognitif doit être recherché, non seulement dans les situations avec trouble manifeste, mais aussi en cas de plaintes mnésiques, de difficultés d'organisation dans la vie quotidienne, en cas d'échec inexplicable d'une première ligne de traitement antirétroviral et chez les patients de plus de 50 ans (BIII).
- Chez les patients sans déficit immunitaire majeur, la prise en charge des néoplasies doit être similaire à celle d'un sujet non infecté par le VIH (BIII). Elle impose toutefois de tenir compte des interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux, de la toxicité combinée des différents médicaments associés et de la prophylaxie de la pneumocystose (et de la toxoplasmose) (BII).
- La fréquence des néoplasies pulmonaires et ORL chez les sujets séropositifs justifie de lutter globalement contre le tabagisme et de proposer aux patients fumeurs un sevrage tabagique, le plus souvent en relation avec un centre antitabac (BIII).

Le groupe d'experts recommande d'intégrer de manière plus systématique le dépistage des cancers, notamment de pratiquer (A) :

- un frottis cervical annuel pour le dépistage des dysplasies chez les femmes séropositives. Une colposcopie doit être réalisée devant toute anomalie cytologique ;
- un frottis anal chez les hommes ayant des rapports sexuels anaux, chez les femmes ayant une dysplasie ou un cancer du col utérin et chez tout patient ayant un antécédent de condylomes anogénitaux. Une anuscopie doit être réalisée devant toute anomalie cytologique ;
- un dépistage pluri-annuel de l'hépatocarcinome chez les patients cirrhotiques et co-infectés par les virus des hépatites.

BIBLIOGRAPHIE

Pneumocystose et toxoplasmose

1. FURER H, OPRAVIL M, ROSSI M et al. Discontinuation of primary prophylaxis in HIV-infected patients at high risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia : prospective multicentre study. AIDS, 2001, 15 : 501-507.
2. FURER H, OPRAVIL M, BERNASCONI E et al. Stopping primary prophylaxis in HIV-infected patients at high risk of toxoplasma encephalitis. Swiss HIV cohort study. Lancet, 2000, 355 : 2217-2218.

3. LEDERBERGER B, MOCROFT A, REISS P et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who have a response to antiretroviral therapy : Eight European Study Groups. *N Engl J Med* 2001, 344 : 168-174.
4. ZELLER V, TRUFFOT C, AGHER R et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium*-complex infection and toxoplasmic encephalitis. *Clin Infect Dis*, 2002, 34 : 662-667.
5. BERTSCHY S, OPRAVIL M, TELENTI A et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against disseminated *Toxoplasma* encephalitis may be not safe despite sustained response to antiretroviral combination therapy. CROI, 2002, Washhington, abstract 633.

Tuberculose

6. JOHNSON JL, OKWERA A, HOM DL et al. Duration of efficacy of treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected adults. *AIDS*, 2001, 15 : 2137-2147.
7. DHEDA K, LAMPE FC, JOHNSON MA et al. Outcome of HIV associated tuberculosis in the era of HAART. *J Infect Dis*, 2004, 190 : 1670-1676.
8. 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.
9. PATEL A, PATEL K, PATEL J et al. Safety and antiretroviral effectiveness of concomitant use of rifampicin and efavirenz for antiretroviral-naïve patients in India who are co-infected with tuberculosis and HIV-1. *J Acquir Immune Defic Synd*, 2004, 37 : 1, 1166-1169.
10. SONNENBERG P, MURRAY J, GLYNN JR et al. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure : a cohort study in South African mineworkers. *Lancet*, 2001, 358 : 1687-1693.

Infections à Mycobacterium avium

11. GORDIN F, SULLAM P, SHAFRAN S et al. A randomized placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of clarithromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with *Mycobacterium avium*-complex (MAC). *Clin Infect Dis*, 1999, 28 : 1080-1085.
12. 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 : 1234-143.
13. COHN DL, FISHER E, PENG GT. A prospective randomized trial of four three-drug regimens in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium*-complex disease in AIDS patients : excess mortality associated with high dose clarithromycin. *Clin Infect Dis*, 1999, 29 : 125-133.
14. FURRER H, ROSSI M, TELENTI A et al. Discontinuing or withholding primary prophylaxis against *Mycobacterium avium* in patients on successful antiretroviral combination therapy. *AIDS*, 2000, 14 : 1409-1401.
15. SHAFRAN SD, MASHINTER LD, PHILLIPS P et al. Successful discontinuation of therapy for disseminated *Mycobacterium avium*-complex infection after effective antiretroviral therapy. *Ann Intern Med*, 2002, 137 : 435-478.

Infections à cytomégalovirus

16. STUDIES OF OCULAR COMPLICATIONS OF AIDS RESEARCH GROUP. Parenteral cidofovir for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS : the HPMPC Peripheral Cytomegalovirus Retinitis Trial. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 1997, 126 : 264-274.
17. THE STUDIES OF OCULAR COMPLICATIONS OF AIDS RESEARCH GROUP and THE ACTG GROUP. The ganciclovir implant plus oral ganciclovir versus parenteral cidofovir for the treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome : the ganciclovir cidofovir cytomegalovirus retinitis trial. *Am J Ophthalmol*, 2001, 131 : 456-457.
18. LALERAZI J, LINDELY 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.
19. MARTIN DF, KUPPERMAN BD, WOLITZ RA et al. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. *N Engl J Med*, 1999, 340 : 1063-1070.
20. DREW WL, IVES D, LALERAZI J et al. Oral ganciclovir as maintenance treatment for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *N Engl J Med*, 1995, 33 : 615-620.
21. WOHL D, KENDALL M, ANDERSEN J et al. Randomized, placebo controlled trial of valganciclovir to prevent CMV end-organ disease among HIV-infected subjects with detectable CMV DNA PCR : ACTG 5030. CROI, 2006, Denver, abstract 150.

22. 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.
23. SALMON-CERON D, MAZERON MC, CHAPUT S et al. Plasma cytomegalovirus DNA, pp65 antigenemia and a low CD4 cell count remain risk factors for cytomegalovirus disease in patients receiving highly active antiretroviral therapy. AIDS, 2000, 14 : 1042-1049.

Cryptococcose

24. SAAG MS, GRAYBILL RJ, LARSEN RA et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Clin Infect Dis, 2000, 30 : 710-719.
25. DROMER F, LORTHOLARY O. Infection à *Cryptococcus neoformans*. Encycl Méd Chir (Paris), Maladies infectieuses, 2004.
26. DANNAOUI E, ABDUL M et al. Results from various antifungal susceptibility testing methods do not predict early outcome during cryptococcosis. Antimicrob Agents Chemother, 2006, in press.
27. BOZZETTE SA, LARSEN R, CHIU J et al. A controlled trial of maintenance therapy with fluconazole after treatment of cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med, 1991, 324 : 580-584.
28. SAAG MS, CLOUD GC, GRAYBILL JR et al. A comparaison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis, 1999, 28 : 291-296.
29. ABERG JA, PRICE RW, HEEREN DM et al. A pilot study of the discontinuation of antifungal therapy of disseminated cryptococcal disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome, following immunologic response to antiretroviral therapy. J Infect Dis, 2002, 185 : 1179-1182.
30. VIBHAGOOL A, SUNGANUPARPH S, MOOTSIKAPUN P et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy : a prospective multicenter, randomized study. Clin Infect Dis, 2003, 36 : 1329-1331.
31. MUSSINI C, PEZZOTTI P, MIRO JM et al. Discontinuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS treated with highly active antiretroviral therapy : an international observational study. Clin Infect Dis, 2004, 38 : 565-571.
32. LORTHOLARY O, DROZ C, SITBON K et al. Long-term outcome of HIV-associated cryptococcosis at the time of HAART. Results of the multicenter cohort cryptostop. ICAAC, 2003, Chicago, abstract M-1752.

Infections à Candida

33. CROMMENTUYN KM, MULDER JW, SPARIDANS RW et al. Drug-drug interaction between itraconazole and the antiretroviral drug lopinavir/ritonavir in an HIV-infected patient with disseminated histoplasmosis. Clin Infect Dis, 2004, 38 : 73-75.
34. GRAYBILL JR, VASQUEZ J, DAROUICHE RO et al. Randomized trial of itraconazole oral solution for oropharyngeal candidiasis in HIV/AIDS patients. Am J Med, 1998, 104 : 33-39.
35. PAPPAS PG, REX JH, SOBEL JD et al. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis, 2004, 38 : 161-189.
36. MAENZA JR, KERNLY JC, MOORE RD et al. Risk factors for fluconazole resistant candidiasis in HIV-infected patients. J Infect Dis, 1996, 173 : 219-225.
37. RUHNKE M, SCHMIDT-WESTHAUSEN A, TRAUTMANN M. In vitro activities of voriconazole (UK-109, 496) against fluconazole-susceptible and -resistant *Candida albicans* isolates from oral cavities of patients with human immunodeficiency virus. Antimicrob Agents Chemother, 1997, 41 : 575-577.
38. VILLANUEVA A, GOTUZZO E, ARATHOON EG et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of oesophageal candidiasis. Am J Med, 2002, 113 : 294-299.

Leishmaniose viscérale

39. DAVIDSON R N, DI MARTINO L, GRADONI L et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome®) in mediterranean visceral leishmaniasis : a multicenter trial. Q J Med, 1994, 84 : 75-81.
40. DEDET JP. Leishmanies, leishmanioses. Biologie, clinique et thérapeutique. Encycl Méd Chir (Paris), Maladies infectieuses, 2001, 8-506-A-10.
41. PEARSON RD, DE QUEIROZ SOUSA A, SELMA M et al. Leishmania species : visceral (kala-azar), cutaneous, and mucosal leishmaniasis. In : GL Mandell, J Bennet, R Dolin. Mandell, Douglas and

- Bennet's principles and practice of infectious diseases, vol. 2, 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000 : 2831-2844.
42. LAGUNA F, LOPEZ-VELEZ R, PULIDO F et al. Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients : a randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. AIDS, 1999, 13 : 1063-1069.
 43. SINDERMANN H, ENGEL KR, FISCHER C et al for the miltefosine compassionate use program. Oral miltefosine for leishmaniasis in immunocompromised patients : compassionate use in 39 patients with HIV infection. Clin Infect Dis, 2004, 39 : 1520-1523.
 44. LOPEZ-VELEZ R. The impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on visceral leishmaniasis in Spanish patients who are co-infected with HIV. Ann Trop Med Parasitol, 2003, 97 (Suppl. 1) :143-147.

Parasitoses intestinales

45. CARR A, MARRIOTT D, FIELD A et al. Treatment of HIV-1-associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. Lancet, 1998, 351 : 256-260.
46. DOUMBO O, ROSSIGNOL JF, PICARD E et al. Nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhea and other intestinal parasitic infections associated with acquired immunodeficiency syndrome in tropical Africa. Am J Trop Med Hyg, 1997, 56 : 637-639.
47. AMADI B, MWIWA M, MUSUKU J et al. Effect of nitazoxanide on morbidity and mortality in Zambian children with cryptosporidiosis : a randomised controlled trial. Lancet, 2002, 360 : 1375-1380.
48. CACOPARDO B, PATAMIA I, BONACCORSO V et al. Synergic effect of albendazole plus metronidazole association in the treatment of metronidazole-resistant giardiasis. Clin Ter, 1995, 146 : 761-767.
49. VERDIER RI, FITZGERALD DW, JOHNSON WD et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for treatment and prophylaxis of *Isospora belli* and *Cyclospora cayetanensis* infection in HIV-infected patient. Ann Intern Med, 2000, 132 : 885-888.
50. MOLINA JM, CHASTANG C, GOGUEL J et al. Albendazole for treatment and prophylaxis of microsporidiosis due to *Encephalitozoon intestinalis* in patients with AIDS. A randomized double-blind controlled trial. J Infect Dis, 1998, 177 : 1373-1377.
51. MOLINA J M, TOURNEUR M, SARFATI C et al. Fumagillin for treatment of intestinal microsporidiosis in immunocompromised patients : a randomized double-blind controlled trial (ANRS 090). N Engl J Med, 2002, 346 : 1963-1969.

Infections à herpes simplex

52. STEWART JA, REEF SE, PELLETT PE et al. Herpes virus infections in persons infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis, 1995, 21 : 114-120.

Infections à virus varicelle-zona

53. 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 : 254-260.
54. STEWART JA, REEF SE, PELLETT PE et al. Herpes virus infections in persons infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis, 1995, 21 : 114-120.

Leuco-encéphalite multifocale progressive

55. GASNAULT J, TAOUIK Y. Données récentes sur la leucoencéphalite multifocale progressive. Rev Neurol (Paris), 2006, 162 : 43-56
56. CINQUE P, KORALNIK IJ, CLIFFORD DB. The evolving face of human immunodeficiency virus-related progressive multifocal leukoencephalopathy : defining a consensus terminology. J Neurovirol, 2003, 9 (Suppl. 1) : S88-S92.
57. DE LUCA A, PEZZOTTI P, GASNAULT J et al. Metaanalysis of cidofovir in AIDS- progressive multifocal leukoencephalopathy on HAART : survival and neurological outcome. CROI, Boston, 2005, abstract 404.
58. GASNAULT J, TAOUIK Y, GOUJARD C et al. Prolonged survival without neurological improvement in patients with AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy on potent combined antiretroviral therapy. J Neurovirol, 1999, 5 : 421-429.
59. CINQUE P, BOSSOLASCO S, BRAMBILLA AM et al. The effect of highly active antiretroviral therapy-induced immune reconstitution on development and outcome of progressive multifocal

- leukoencephalopathy : study of 43 cases with review of the literature. J Neurovirol 2003, 9 (Suppl. 1) : S73-S80.
60. VENDRELY A, BIENVENU B, GASNAULT J et al. Fulminant inflammatory leukoencephalopathy associated with HAART-induced immune restoration in AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy. Acta Neuropathol (Berl), 2005, 109 : 449-455.
 61. DU PASQUIER RA, KORALNIK I. Inflammatory reaction in progressive multifocal leukoencephalopathy : harmfull or beneficial. J NeuroVirol, 2003, 9 (Suppl. 1) : S25-S31.

Troubles cognitifs associés au VIH

62. McARTHUR JC, HAUGHEY N, GARTNER S et al. Human immunodeficiency virus-associated dementia : an evolving disease. J Neurovirol, 2003, 9 : 205-221.
63. BREW BJ. Evidence of a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of AIDS dementia complex. AIDS, 2004, 18 (Suppl. 1) : S75-S78.
64. GRANT I, SACKTOR N, McARTHUR J. HIV neurocognitive disorders. In : HE Gendelman, I Grant, IP Everall et al. The neurology of AIDS. New York, Oxford University Press, 2005 : 357-373.
65. RYAN EL, MORGELLO S, ISAACS K et al. Neuropsychiatric impact of hepatitis C on advanced HIV. Neurology, 2004, 62 : 957-962.
66. VALCOUR VG, SHIKUMA CM, WATTERS MR et al. Cognitive impairment in older HIV-1-seropositive individuals : prevalence and potential mechanisms. AIDS, 2004, 18 (Suppl. 1) : S79-S86.
67. ROBERTSON K, PARSONS T, CHAUHAN S et al. Cognitive function and adherence in individuals receiving ART : how you think changes what you do. CROI, Denver, 2006. abstract 363.
68. STERN Y, McDERMOTT MP, ALBERT S et al. Dana consortium on the therapy of HIV-dementia and related cognitive disorders. Factors associated with incident human immunodeficiency virus-dementia. Arch Neurol, 2001, 58 : 473-479.
69. DUBOIS B, TOUCHON J, PORTET F et al. « Les cinq mots », épreuve simple et sensible pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Presse Méd, 2002, 31 : 1696-1699.
70. DUBOIS B, SLACHEVSKY A, LITVAN I et al. The FAB : a frontal assessment battery at bedside. Neurology, 2000, 55 : 1621-1626.
71. LETENDRE S, CAPPARELLI E, BEST B et al. Better antiretroviral penetration into the central nervous system is associated with lower CSF viral load. CROI, Denver, 2006, abstract 74.
72. MARRA C, SINHA S, EVANS S et al. Cerebrospinal fluid HIV-1 and cognitive function in individuals receiving potent antiretroviral therapy. CROI, Denver, 2006, abstract 361.

Restauration immunitaire

73. COONEY EL. Clinical indicators of immune restoration following highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis., 2002, 34 : 224-233.
74. SHELBYNE SA, HAMILL RJ. The immune reconstitution inflammatory syndrome. AIDS Rev, 2003, 5 : 67-79.
75. SHELBYNE SA, VISNEGARWALA F, DARCY J et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. AIDS, 2005, 19 : 399-406.
76. FRENCH MA, PRICE P, STONE SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. AIDS, 2004, 18 : 1615-1627.
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 : 1709-1712.
78. BREEN R, SMITH CJ, BETTINSON H et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV-co-infection. Thorax, 2004, 59 : 704-707.
79. Bourgarit A, Carcelain G, Martinez V et al. Explosion of tuberculin-specific Th1-responses induces immune restoration syndrome in tuberculosis and HIV co-infected patients. AIDS, 2006, 20 : F1-F7.
80. WISLEZ M, BERGOT E, ANTOINE M et al. Acute respiratory failure following HAART introduction in patients treated for *Pneumocystis carinii* pneumonia. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164 : 847-851.
81. JENNY-AVITAL ER, ABADI M. Immune reconstitution cryptococcosis after initiation of successful highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis, 2002, 35 : 128-133.

82. LORTHOLARY O, FONTANET A, MEMAIN N et al. French Cryptococcosis Study Group. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France. AIDS, 2005, 19 : 1043-1049.
83. BLANCHE P, GOMBERT B, GINSBURG C et al. HIV combination therapy : immune restitution causing cryptococcal lymphadenitis dramatically improved by anti-inflammatory therapy. Scand J Infect Dis, 1998, 30 : 615-616.

Infections sexuellement transmissibles

84. HERIDA M, MICHEL A, GOULET V et al. Épidémiologie des maladies sexuellement transmissibles en France. Méd Mal Infect, 2005, 35 : 281-289.
85. NIEUWENHUIS RF, OSSEWAARDE JM, GOTZ HM et al. Resurgence of lymphogranuloma venereum in Western Europe : an outbreak of *Chlamydia trachomatis* serovar L2 proctitis in the Netherlands among men who have sex with men. Clin Infect Dis, 2004, 39 : 996-1003.

Infections bactériennes

86. CAIFFA WT, GAHAM NM, VLADOH D. Bacterial pneumonia in adult population with human immunodeficiency virus (HIV) infection. Am J Epidemiol, 1993, 138 : 909-922.
87. GEBO KA, MOORE RD, KERULY JC et al. Risk factors for pneumococcal disease in human immunodeficiency virus-infected patients. J Infect Dis, 1996, 173 : 857- 862.
88. BEDOS JP, CHEVRET S, CASTANG C et al. Epidemiological features of and risk factors for infection by *S. pneumoniae* strains with diminished susceptibility to penicillin : findings of a french survey. Clin Inf Dis, 1996, 22 : 63-72.
89. Conférence de consensus sur le traitement des infections respiratoires basses. Méd Mal Infect, 2006, sous presse.
90. NELSON MR, SHANSON DC, HAWKINS DA et al. *Salmonella*, *Campylobacter* and *Shigella* in HIV-seropositive patients. AIDS, 1992, 6 : 1495-1498.
91. SALMON-CERON D, DETRUCHIS P, JACCARD A et al. Bactériémies à salmonelles non typhiques au cours de l'infection par le VIH : données cliniques, évolutives et thérapeutiques chez 68 patients. Press Méd, 1992, 21 : 847-851.
92. Bacterial diarrhea in persons with HIV infection, United States, 1992-2002. Clin Infect Dis, 2005, 41 : 1621-1627.
93. McDONALD LC, LAUDERDALE TS, LO HJ et al. Colonisation of HIV-infected out patients in Taiwan with methicillin-resistant and methicilline susceptible *Staphylococcus aureus*. Int J STD AIDS, 2003, 14 : 473-477.
94. TUMBARELLO M, DE GAETANO DONATI K, TACCONELLI E et al. Risk factors and predictors of mortality of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia in HIV-infected patients. JAC, 2002, 50 : 375-382.
95. KOEHLER JE, SANCHEZ MA, TYE S et al. Prevalence of *Bartonella* infection among human immunodeficiency virus-infected patients with fever. Clin Infect Dis, 2003, 37 : 559-566.
96. PINTADO V, GOMEZ-MAMPASO E, COBO J et al. Nocardial infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. Clin Microbiol Infect, 2003, 9 : 716-720.

Infections gynécologiques à HPV

97. MASSAD LS, RIESTER KA, ANASTOS KM et al. Prevalence and predictors of squamous cell abnormalities in Papainicolaou smears from women infected with HIV-1. J Acquir Immune Defic Syndr, 1999, 21 : 33-41.
98. WRIGHT T, ELLERBROCK T, CHIASSON M et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus : prevalence, risk factors, and validity of Papainicolaou smears. Obstet Gynecol, 1994, 84 : 591-597.
99. Wright TC, Cox JT, Massad LS et al. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. JAMA, 2002, 287 : 2120-2129.
100. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, 2002 : 2-22.
101. HEARD I, POTARD V, FOULOT H et al. High rate of recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after surgery in HIV-positive women. J Acquir Immune Defic Syndr, 2005, 39 : 412-418.
102. TATE DR, ANDERSON RJ. Recrudescence of cervical dysplasia among women who are infected with the human immunodeficiency virus : a case-control analysis. Am J Obstet Gynecol, 2002, 186 : 880-882.

103. PALEFSKY JM, HOLLY E, RALSTON M. Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Infect Dis*, 2001, *183* : 383-391.
104. MAO C, KOUTSKY LA, AULT KA et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia : a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2006, *107* : 18-27.
105. HARPER DM, FRANCO EL, WHEELER CM et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18 : follow-up from a randomised control trial. *Lancet*, 2006, *367* : 1247-1255.

Infections anales à HPV

106. MELBYE M, SMITH E, WOHLFAHRT J et al. Anal and cervical abnormality in women-prediction by human papillomavirus tests. *Int J Cancer*, 1996, *68* : 559-564.
107. PALEFSKY JM, HOLLY EA, HOEGBOOM CJ et al. Virologic, immunologic, and clinical parameters in the incidence and progression of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1998, *17* : 314-319.
108. PIKETTY C, DARRAGH TM, DA COSTA M et al. High Prevalence of anal HPV infection and anal cancer precursors among HIV-infected individuals in the absence of anal intercourse. *Ann Intern Med*, 2003, *183* : 453-459.
109. FRISCH M, BIGGAR RJ, GOEDERT JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst*, 2000, *92* : 1500-1510.
110. PIKETTY C, DARRAGH TM, Heard I et al. High prevalence of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive men despite use of highly active antiretroviral therapy. *Sex Transm Dis*, 2004, *31* : 96-99.
111. 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.
112. BOWER M, POWLES T, NEWSOM-DAVIS T et al. HIV-associated anal cancer : has highly active antiretroviral therapy reduced the incidence or improved the outcome ? *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004, *37* : 1563-1565.
113. FOX PA, SEET JE, STEBBING J et al. The value of anal cytology and human papillomavirus typing in the detection of anal intraepithelial neoplasia : a review of cases from an anoscopy. *Clin Sex Transm Infect*, 2005, *81* : 142-146.

Maladie de Kaposi

114. DUPONT C, VASSEUR E, BEAUCHET A et al. Long-term efficacy on Kaposi's sarcoma of highly active antiretroviral therapy in a cohort of HIV-positive patients. *AIDS*, 2000, *14* : 987-993.
115. DEZUBE BJ. New therapies for the treatment of AIDS-related Kaposi sarcoma. *Curr Opin Oncol*, 2000, *12* : 445-449.
116. BOWER M, NELSON M, YOUNG AM et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*, 2005, *23* : 5224-5228.
117. 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.
118. NORTHFELD DW, DEZUBE BJ, THOMMES JA et al. Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma : results of a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol*, 1998, *16* : 2445-2451.
119. GILL PS, WERNZ J, SCADDEN DT et al. Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*, 1996, *14* : 2353-2364.
120. GILL PS, TULPULE A, ESPINA BM et al. Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*, 1999, *17* : 1876-1883

Lymphomes

121. LEWDEN C, SALMON D, MORLAT P et al. Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy : emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. *Int J Epidemiol*, 2005, *34* : 121-130.

122. 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.
123. 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, in press.
124. BOUE F, GABARRE J, GISSELBRECHT C et al. A phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*, 2006, in press;
125. 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.
126. CAMPBELL P, HAND H, GIBSON J et al. Syngenic stem cell transplantation for HIV-related lymphoma. *Br J Haematol*, 1999, **3**: 795-798.
127. 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.
128. 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.
129. SPINA M, SANDRI S, TIRELLI U. Hodgkin's disease in HIV-infected individuals. *Curr Opin Oncol*, 1999, **11**: 522-526.

Cancers non classant SIDA

130. Bonnet F, Lewden C, May T et al. Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer*, 2004, **101**: 317-324.
131. BOWER M, POWLES T, NELSON M et al. HIV-related lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2003, **17**: 371-375.
132. 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.
133. CLIFFORD GM, POLESEL J, RICKENBACH et al. Cancer risk in the Swiss HIV cohort study : associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Nat Cancer Inst*, 2005, **97**: 425-432.
134. TIRELLI U, SPINA M, SANDRI S et al. Lung carcinoma in 36 patients with human immunodeficiency virus infection. The Italian cooperative group on AIDS and tumors. *Cancer*, 2000, **88**: 563-569.
135. BRUNO R, PUOTI M, FILICE C et al. Management of hepatocellular carcinoma in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Hepatol*, 2006, **44**: S146-S150.
136. SUTTON L, GUENEL P, TANGUY M. Acute myeloid leukaemia in HIV-infected adults : epidemiology, treatment feasibility and outcome. *Br J Haematol*, 2001, **112**: 900-908.
137. 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.

Chimiothérapie antitumorale et traitement antirétroviral

138. BESSON C, GOUBAR A, GABARRE J et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood*, 2001, **98**: 2339-2344.
139. ANTONIOU T, TSENG AL. Interactions between antiretrovirals and antineoplastic drug therapy. *Clin Pharmacokinet*, 2005, **44**: 111-145.

ANNEXE. TROUBLES COGNITIFS ASSOCIÉS AU VIH

Épreuve des 5 mots

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 intermédiaire 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><i>1. Montrer la liste</i> 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. »</p> <p>Musée Limonade Sauterelle Passoire Camion</p>
<p><i>2. Interroger le patient</i> « 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><i>3. Retourner la liste et interroger à nouveau le patient</i> « Pouvez-vous me redonner les mots que vous venez de lire ? »</p>
<p><i>4. Pour les mots non rappelés et seulement ceux-ci, demander :</i> « Quel était le nom de..... », en fournissant l'indice correspondant</p>
<p><i>5. Compter le nombre de bonnes réponses = score d'apprentissage</i> Si score = 5, l'enregistrement a été effectif, passer à l'étape 6 Si score < 5, remontrer la liste et indiquer du doigt les mots non rappelés, puis retourner la liste et demander au patient les mots non rappelés en réponse à leurs indices. Le but est de s'assurer que le patient a bien enregistré tous les mots</p>
<p><i>6. Poursuivre la consultation médicale et faire d'autres tests</i> 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><i>7. Interroger à nouveau le patient</i> « 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><i>8. Compter le nombre de bonnes réponses = score de rappel différé</i></p>

Batterie rapide d'efficience frontale (BREF) (Dubois et al., 2000)

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 inférieur à 16 peut être considéré comme pathologique ; le *cut-off* est inférieur à 15 pour des patients de niveau inférieur.

Test	Cotation
<p><i>1. Similitudes (conceptualisation)</i></p> <p>« En quoi se ressemblent : une banane et une orange ; une table et une chaise ; une tulipe, une rose et une marguerite ? »</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 »), aidez-le en disant : « la banane et aussi l'orange sont un fruit »</p> <p>N'attribuez cependant aucun point pour la réponse. N'aidez pas avec les items suivants</p>	Nombre de réponses correctes : _____
<p><i>2. Fluence verbale (flexibilité mentale)</i></p> <p>« Dites-moi autant de mots que possible qui commencent par la lettre s, sauf des prénoms ou des noms propres »</p> <p>Donnez 1 minute de temps pour l'épreuve</p> <p>Si le patient n'a pas répondu au bout de 5 secondes, dites : « par exemple, serpent »</p> <p>Si le patient ne répond pas pendant 10 secondes, faites-lui une autre suggestion et dites :</p> <p>« n'importe quel mot qui commence par la lettre s »</p>	0 = moins de 3 mots 1 = 3 à 5 mots 2 = 6 à 9 mots
<p><i>3. Séquence motrice de Luria (programmation)</i></p> <p>« Regardez exactement ce que je fais »</p> <p>L'examinateur est assis devant le patient et il effectue seul trois fois la séquence « Poing-bord de main-paume » de la main gauche</p> <p>« Faites la même chose de la main droite, d'abord avec moi puis tout seul »</p> <p>L'examinateur effectue la série avec le patient trois fois et dit ensuite : « maintenant faites le tout seul »</p>	0 = ne peut pas effectuer 3 séquences consécutives correctement, même avec l'aide de l'examinateur 1 = échoue seul, mais peut effectuer 3 séquences correctes à l'aide de l'examinateur 2 = peut effectuer seul au moins 3 séquences consécutives correctement 3 = peut effectuer seul 6 séquences consécutives correctement

suite du tableau page suivante ►

Test	Cotation
<p>4. <i>Consignes conflictuelles (sensibilité à l'interférence)</i></p> <p>« Tapez deux fois quand je tape une fois. » Pour être sûr que le patient a compris l'instruction, faites trois fois l'exercice : 1-1-1</p> <p>« Taper une fois quand je tape deux fois. » Pour être sûr que le patient a compris l'instruction, faites trois fois l'exercice : 2-2-2</p> <p>L'examinateur effectue ensuite la série suivante : 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2</p>	<p>0 = tape au moins quatre fois consécutives comme l'examinateur 1 = plus de 2 erreurs 2 = 1 ou 2 erreurs 3 = aucune erreur 9 = refusé/abandonné</p>
<p>4. <i>Consignes conflictuelles (sensibilité à l'interférence)</i></p> <p>« Tapez deux fois quand je tape une fois. » Pour être sûr que le patient a compris l'instruction, faites trois fois l'exercice : 1-1-1</p> <p>« Tapez une fois quand je tape deux fois. » Pour être sûr que le patient a compris l'instruction, faites trois fois l'exercice : 2-2-2</p> <p>L'examinateur effectue ensuite la série suivante : 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2</p>	<p>0 = tape au moins quatre fois consécutives comme l'examinateur 1 = plus de 2 erreurs 2 = 1 ou 2 erreurs 3 = aucune erreur 9 = refusé/abandonné</p>
<p>5. <i>Go/no go (inhibition de comportement)</i></p> <p>« Tapez une fois quand je tape une fois. » Pour être sûr que le patient a compris l'instruction, faites trois fois l'exercice : 1-1-1</p> <p>« Ne tapez pas quand je tape deux fois. » Pour être sûr que le patient a compris l'instruction, faites trois fois l'exercice : 2-2-2</p> <p>L'examinateur effectue ensuite la série suivante : 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2</p>	<p>0 = frappe au moins quatre fois consécutives comme l'examinateur 1 = plus de 2 erreurs 2 = 1 ou 2 erreurs 3 = aucune erreur</p>
<p>6. <i>Comportement d'utilisation (autonomie environnementale)</i></p> <p>L'examinateur est assis devant le patient. Le patient met ses mains sur ses genoux en plaçant ses paumes en haut. Sans rien dire et sans regarder le patient, l'examinateur place ses mains à la proximité de celles du patient et touche les paumes des deux mains du patient pour voir s'il saisit sa main</p> <p>Si le patient prend sa main, l'examinateur essaye de nouveau après avoir dit : « <i>Ne me prenez pas les 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>
	Total de la BREF : <input type="text"/>

14

Infections par les VIH-1 sous-types non-B, les VIH-1 groupe O et les VIH-2

Les VIH sont des virus extrêmement divers, ils sont classés en deux types : le VIH-1 et le VIH-2. Il y a trois groupes de VIH-1 : le groupe M (majeur), le groupe O (*outlier*) et le groupe N (non-M, non-O). Les VIH-1 du groupe M sont responsables de la pandémie du VIH/Sida : à ce jour, neuf sous-types ont été caractérisés (A, B, C, D, F, G, H, J et K) et plus de vingt formes recombinantes ont été identifiées, dont certaines très récemment. Parmi les sous-types du VIH-1 du groupe M, le sous-type B est à l'origine de l'épidémie dans les pays industrialisés. Les autres sous-types sont regroupés sous la dénomination de VIH-1 non-B. Ces VIH-1 de sous-types non-B sont à l'origine de plus de 90 p. 100 de la pandémie, notamment sur le continent africain [24] ; ils sont de plus en plus fréquemment responsables de nouvelles infections en France [46], particulièrement leurs formes recombinantes.

La diversité des VIH peut poser des problèmes diagnostiques et thérapeutiques à l'origine de défauts de prise en charge ; cela peut se produire en particulier pour les infections par le VIH-2 et les infections par le VIH-1 groupe O, du fait de la nécessité de techniques spécifiques de mesure de la charge virale et de la résistance naturelle à certains antirétroviraux.

Plusieurs systèmes de surveillance ont permis d'estimer la prévalence des différents VIH-1 et VIH-2 ces dernières années :

– la mise en place début 2003 de la notification obligatoire des nouveaux diagnostics d'infection par le VIH⁽¹⁾, 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 5 938 séropositivités VIH découvertes de mars 2003 à mars 2005, pour lesquelles le type de virus a pu être déterminé [6-8]. Ces données présentent des limites car elles ne s'appliquent qu'à la population découverte séropositive lors de cette période. 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 l'identification d'infections récentes par des virus non-B chez des patients homosexuels français ou d'infections par des 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 ;

(1) BEH n° 46-47/2005 du 22 novembre 2005.

– on dispose, par ailleurs, de données issues d'études de cohortes (cohortes ANRS : Primo, VIH-2, FHDH).

Il est nécessaire de bien différencier une infection par le VIH-1 ou par le 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 du VIH-2 en dehors de l'utilisation de techniques de mesure spécifiques. Cette différenciation est effectuée par la mise en évidence d'anticorps spécifiques anti-VIH2, par des tests utilisant des peptides synthétiques ou par un Western-blot du VIH-2.

En cas de profils de Western-blot atypiques, de dissociation immunovirologique ou de charge virale plasmatique VIH-1 et VIH-2 indétectable en l'absence de traitement, une infection par des variants plus rares ou par le VIH-1 groupe O doit être suspectée, pouvant être orientée par l'origine géographique du sujet ou le lieu de contamination. Le diagnostic de VIH-1 du groupe O et d'autres variants rares reste du ressort de laboratoires de virologie spécialisés.

INFECTIONS PAR LE VIH-1 DU GROUPE M DE SOUS-TYPES NON-B

Épidémiologie

De nombreux auteurs s'accordent sur une augmentation de la diversité génétique dans le monde. De plus, des estimations portant sur près de 5 millions de nouvelles infections en 2000 ont montré que la majorité était due aux VIH-1 de sous-types non-B, le sous-type B étant majoritaire uniquement sur le continent américain, en Europe de l'Ouest et en Australie. Ainsi, ce sont les VIH-1 de sous-type C qui sont responsables de plus de 50 p. 100 des infections dans le monde ; ces virus prédominent en Afrique du Sud alors que les sous-types A et D sont présents en Afrique de l'Est. Certains sous-types se recombinent entre eux pour donner des virus recombinants, les CRF (*circulating recombinant forms*), mosaïques des différents sous-types. Leur prévalence est croissante, y compris en Europe, passant de 17 p. 100 en 1996-1999 à 28 p. 100 en 2000-2003. La circulation des CRF est devenue majoritaire dans certaines régions du monde.

En France, parmi les découvertes de séropositivité notifiées de 2003 à 2005, 5 449 VIH-1 du groupe M ont pu être sous-typés : 47,8 p. 100 étaient des sous-types non-B. La proportion des sous-types non-B était significativement plus élevée chez les femmes (65,6 p. 100) que chez les hommes (34,1 p. 100), chez les moins de 40 ans (56,2 p. 100) que chez les plus de 40 ans (37,3 p. 100), chez les hétérosexuels (60,6 p. 100) que chez les homosexuels (12,7 p. 100) ou les usagers de drogues (16,8 p. 100). Elle était également plus élevée chez les personnes de nationalité d'un pays d'Afrique subsaharienne (80,5 p. 100) que chez celles de nationalité française (22,4 p. 100).

Des données épidémiologiques complémentaires, obtenues dans le cadre d'études continues [10, 11] ou ponctuelles répétées [17], confortent la tendance évolutive d'une fréquence croissante des souches VIH-1 non-B. Ainsi, chez les patients inclus dans la cohorte PRIMO, identifiés lors de la primo-infection ou d'une séroconversion très récente (< 6 mois), la prévalence de souches non-B a évolué de façon significative de 19 p. 100 (45/240) en 1999-2000 à 26 p. 100 (78/303) en 2001-2002, puis à 28 p. 100 (85/306) en 2003-2004. Une évolution de la fréquence des virus non-B est également retrouvée parmi les patients homosexuels de cette cohorte, puisque 11,7 p. 100 d'entre eux étaient infectés par une souche non-B en 2003-2004 alors qu'ils n'étaient que 6 p. 100 en 1999-2000. Une augmentation significative de la transmission de virus non-B résistants à au moins un antirétroviral est également constatée : 20 p. 100 des virus résistants isolés au moment de la

primo-infection étaient de sous-types non-B en 2003-2004 alors qu'ils n'étaient que 11 p. 100 en 2001-2002 et qu'aucun n'avait été identifié en 1999-2000 [11]. Dans l'étude Odysée incluant des patients à distance de la primo-infection et naïfs de traitement antirétroviral, la prévalence des souches non-B a significativement augmenté, de 10 p. 100 en 1998 à 33 p. 100 en 2001. Les patients infectés par des VIH-1 de sous-types non-B étaient plus fréquemment des femmes, ainsi que des patients au stade C de leur maladie. Les patients qui avaient connaissance de leur séropositivité depuis moins de 6 mois étaient plus fréquemment infectés par des virus de sous-types non-B que par des virus de sous-type B (43,2 versus 23,2 p. 100) [10].

La plupart des sous-types de VIH-1 décrits dans le monde sont retrouvés en France ; cependant, les variants apparentés à la forme CRF02-AG (prédominante en Afrique de l'Ouest) constituent environ la moitié des souches non-B. Le sous-type D, pour lequel un pouvoir pathogène important est suspecté (*voir plus loin*), représente actuellement moins de 5 p. 100 des souches non-B circulant en France.

Diagnostic et suivi virologiques

Le dépistage sérologique des infections par le VIH-1 du groupe M de sous-types non-B ne pose pas de problème avec les tests VIH enregistrés en France. On peut parfois noter une cinétique plus lente d'apparition des anticorps au cours de la primo-infection.

Le sérotypage permet de différencier les VIH-1 de sous-types B des virus non-B, mais il ne permet pas d'identifier spécifiquement chaque sous-type non-B. Cette technique est essentiellement réservée à la surveillance épidémiologique. L'identification d'une infection par le VIH-1 de sous-types non-B se fait sur les analyses de séquences nucléotidiques du génome viral. Il est ainsi possible d'utiliser la séquence obtenue lors de la réalisation des tests de génotype de résistance sur des échantillons prélevés lors du diagnostic ou lors de l'initiation du traitement de l'infection par le VIH, pour identifier le sous-type viral. Il existe différents sites pour réaliser ces analyses comme www.hiv.lanl.gov ou www.ncbi.gov. Dans l'état actuel des données épidémiologiques françaises, il est recommandé de déterminer le sous-type de VIH-1, particulièrement chez des sujets originaires d'Afrique de l'Ouest.

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 la charge virale et la situation clinique et/ou immunologique sont toutefois observés (par exemple, charge virale basse ou indétectable en l'absence de traitement, associée à un taux de lymphocytes CD4 bas). Il est alors recommandé de contrôler les résultats par une autre technique de charge virale.

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 avec des résultats discordants [1, 2, 23, 30, 31, 35, 44]. L'évolution de l'infection chez les patients ayant des sous-types différents est rarement comparée. Par ailleurs, au-delà des sous-types, les groupes comparés ont très souvent des caractéristiques sociodémographiques, cliniques, immunologiques et virologiques différentes. Malgré ces limites, l'évolution de la maladie ne semble pas différente chez les patients infectés par le VIH-1 CRF02-AG (sous-type non-B le plus souvent mis en évidence dans les pays d'Afrique de l'Ouest) et chez les patients infectés par d'autres sous-types non-B [32]. En revanche, une évolution plus rapide de la maladie chez les patients infectés par un sous-type D ou des virus recombinants incluant le sous-type D a été récemment rapportée. Vasan et al., dans une étude menée en Tanzanie chez 428 femmes non traitées, ont montré que le délai de survenue d'un événement OMS de classe 4 et du décès était respectivement 3,3 et 2,5 fois plus court chez les patients infectés par un sous-type D que chez ceux infectés

par un sous-type A [44]. La chute des lymphocytes CD4 était également plus rapide chez les patients infectés par le sous-type D. Layendecker et al. ont montré, dans une population ougandaise, une évolution plus rapide vers le décès parmi 340 cas incidents d'infection par un virus de sous-type D (8 p. 100 de décès à 3 ans) ou par un virus recombinant comportant le sous-type D (11 p. 100 de décès à 3 ans) que chez les patients infectés par un virus de sous-type A (pas de décès à 3 ans) [35]. Dans ce travail, la charge virale médiane des patients à l'inclusion n'était toutefois pas significativement différente selon les sous-types viraux. L'une des hypothèses de l'évolution plus rapide vers le décès des patients infectés par le sous-type D est le double tropisme CCR5 et CXCR4 de ce virus versus un tropisme préférentiel CCR5 des virus de sous-type A.

Il est donc recommandé de rapprocher la surveillance clinique et immunovirologique chez les patients infectés par un VIH-1 du sous-type D.

Traitements

Les VIH-1 du groupe M non-B sont sensibles *in vitro* à l'ensemble des antirétroviraux actuels, y compris aux inhibiteurs de fusion [45]. Les indications et le choix du traitement sont identiques à ceux recommandés pour les VIH-1 de sous-type B.

La réponse clinique, immunologique et virologique aux traitements antirétroviraux selon les sous-types viraux a été évaluée dans plusieurs études au stade de primo-infection [11] ou d'infection chronique [5, 9, 16, 22]. La plupart de ces études sont concordantes et montrent des résultats comparables pour des patients infectés par des VIH-1 de sous-type B ou non-B, notamment en termes de proportion de patients atteignant une charge virale indétectable après 24 et/ou 48 semaines de traitement. De même, le délai pour atteindre une charge virale indétectable après un premier traitement antirétroviral est similaire. Certains auteurs soulèvent l'hypothèse d'une augmentation plus lente des lymphocytes CD4 sous traitement antirétroviral chez les patients infectés par un virus de sous-type non-B, et surtout de sous-type A, par rapport aux patients infectés par des sous-types B [16]. D'une manière générale, les études ayant comparé l'efficacité du traitement en fonction du sous-type viral souffrent des mêmes limites que celles qui ont comparé l'évolution de la maladie en fonction des sous-types viraux. Ces études, souvent menées dans les pays du Nord, comparent notamment l'efficacité des traitements chez les patients infectés avec un virus de sous-type B à celle observée chez l'ensemble des sujets infectés par les sous-types non-B, et non pas à chaque sous-type en particulier (car les effectifs correspondants à chaque sous-type sont le plus souvent insuffisants).

Il faut, par ailleurs, noter que les études menées depuis quelques années dans les pays du Sud montrent une réponse comparable au traitement antirétroviral des patients vivant avec le VIH dans ces pays par rapport à celle des patients vivant avec le VIH dans les pays du Nord [12, 29, 33, 34]. Sachant que les patients vivant dans les pays du Sud sont le plus souvent infectés par les sous-types viraux non-B, c'est un argument indirect en faveur de l'absence de différence de réponse au traitement en fonction des sous-types du VIH-1.

Les aspects concernant le risque de développement d'une résistance aux antirétroviraux sont abordés dans le chapitre 9.

Transmission mère-enfant du VIH-1

Les premières études ont rapporté un risque élevé de transmission de certains VIH-1 de sous-types non-B de la mère à l'enfant. Cependant, il faut souligner que ces études, depuis controversées, avaient inclus peu de patients et ne prenaient pas toujours en compte les facteurs de confusion ayant un impact potentiel sur le risque de transmission [20, 40, 43]. Parmi les études de taille plus importante, une étude récente, menée au Kenya, a montré un risque de transmission plus élevé pour les femmes infectées par un virus de sous-type D ou par un virus recombinant A/D [48]. Toutefois, cette différence n'a pas été

retrouvée dans l'essai HIVNET 012 mené en Ouganda, dans lequel le seul facteur associé à un risque de transmission plus élevé était la charge virale maternelle. Concernant l'impact du sous-type viral sur le moment de la transmission, Renjuji et al. ont montré l'association du sous-type C à un risque de transmission in utero plus important [41]. Le sous-type viral C a par ailleurs été associé à une excrétion virale plus importante dans les sécrétions vaginales (RR : 3/virus A ou D) [28] et à une utilisation préférentielle du co-récepteur CCR5 [38, 39]. L'influence du sous-type viral sur le risque de transmission n'est donc pas clairement établie et d'autres travaux sont nécessaires, en particulier dans les pays où de nombreux sous-types ou formes recombinantes co-circulent.

La névirapine monodose est encore utilisée dans le cadre de la prévention de la transmission mère-enfant dans certains pays du Sud et l'une des questions qui restent posées est celle de l'influence du sous-type viral sur le risque de sélection de virus résistants à la névirapine. Dans l'étude HIVNET 012, la fréquence de virus résistants était plus élevée chez les femmes infectées par des virus de sous-type D que chez celles infectées par des virus de sous type-A (35,7 versus 19 p. 100) [20]. Une étude plus récente menée au Malawi révèle une fréquence encore plus élevée de virus résistants chez les femmes infectées par des virus de sous-type C, comparées aux femmes infectées par des virus de sous-type D ou A (69 versus 36 versus 19 p. 100) [21].

INFECTIONS PAR LE VIH-1 GROUPE O

Épidémiologie

On estime à plus de 25 000 le nombre de patients infectés par le VIH-1 groupe O vivant au Cameroun. Il n'y a, ce jour, pas d'explication à la diffusion limitée des VIH-1 groupe O par rapport à celle des VIH-1 du groupe M, alors que l'histoire naturelle de l'infection paraît très proche, si ce n'est identique. Par ailleurs, les VIH-1 groupe O présentent une grande diversité génétique.

À ce jour, une centaine de patients infectés par ce variant ont été identifiés en France. Parmi les 5 845 infections par le VIH-1 découvertes et notifiées de 2003 à 2005, neuf infections par le VIH-1 groupe O et deux co-infections O + M méconnues ont été identifiées (soit une prévalence de 0,2 p. 100 infection impliquant le groupe O) ; elles restaient très liées à la zone d'endémie (Cameroun).

Diagnostic et suivi virologiques

L'usage obligatoire en France de deux tests de dépistage différents et l'amélioration des trousseaux de détection des anticorps anti-VIH ont rendu très faible le risque d'échec de dépistage sérologique d'une infection par un VIH-1 groupe O [49].

Le diagnostic différentiel des infections par le VIH-1 groupe O se fait par sérotypie dans des laboratoires spécialisés. La très grande diversité génétique de ce groupe 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'endémie (essentiellement au Cameroun) et pour leurs partenaires. De même, ce sérotypage est également 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 plasmatique des VIH-1 groupe O n'est pas possible avec la plupart des tests commerciaux. Elle nécessite, de même que la recherche d'ADN, de faire appel à des laboratoires spécialisés utilisant des techniques spécifiques [25].

Traitement

En pratique, et malgré le petit nombre de données disponibles, il semble que les indications thérapeutiques soient les mêmes que pour l'infection par les sous-types B du VIH-1. Aucun algorithme d'interprétation des mutations de résistance n'est validé pour les VIH-1 groupe O en cas d'échec thérapeutique.

Les VIH-1 groupe O sont naturellement résistants aux INNTI, en raison de la grande fréquence de la mutation 181C [18]. Les INNTI ne doivent donc pas être utilisés dans ces infections. Le polymorphisme du gène de la protéase de ces virus est très important, sans que l'on en connaisse l'impact sur la réponse aux IP. La sensibilité des VIH-1 groupe O à l'enfuvirtide n'est pas connue.

Transmission mère-enfant du VIH-1 groupe O

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 groupe M, les mêmes recommandations doivent être appliquées en cas de grossesse chez une femme infectée par un VIH-1 groupe O.

INFECTIONS PAR LE VIH-2

Épidémiologie

L'infection par le VIH-2 concerne majoritairement des patients originaires d'Afrique de l'Ouest et centrale, en particulier de Côte d'Ivoire, du Mali, de Guinée-Bissau, du Burkina Faso, mais aussi d'Angola et du Mozambique. Le Portugal dénombre, comme la France, un grand nombre de cas en raison de ses échanges historiques avec des pays de forte prévalence. Sept sous-types du VIH-2 ont été répertoriés à ce jour (de A à H), A et B représentant les sous-types majoritaires.

Parmi les nouveaux diagnostics d'infection par le VIH notifiés en France de 2003 à 2005, la proportion de VIH-2 était de 1,9 p. 100, dont 0,3 p. 100 co-infection VIH-1/VIH-2. La très grande majorité des infections par le VIH-2 étaient associées à une transmission hétérosexuelle et à un lien épidémiologique avec l'Afrique de l'Ouest.

D'après la base de données de la FHDH (anciennement DMI-2), l'infection par le VIH-2 concerne un faible nombre de patients en France (444 patients répertoriés au total au 2^e semestre 2002)

La cohorte multicentrique française ANRS C05 VIH-2 regroupe depuis 1994 la majorité des patients adultes vivants suivis en France (589 patients, dont 50 inclus en 2005) [37].

Diagnostic et suivi virologiques

Les tests sérologiques réalisés en France permettent la différenciation entre une infection par le VIH-1 et une infection par le VIH-2, indispensable à une prise en charge spécifique. Il n'existe pas, comme pour le VIH-1, de techniques commercialisées de mesure de la charge virale plasmatique du 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) : 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 [14].

Moins de 50 p. 100 environ des patients de la cohorte VIH-2 présentent une charge virale plasmatique détectable à l'inclusion ; la valeur médiane est de l'ordre de 3 log₁₀ copies/ml, soit 1 000 copies/ml seulement ; l'interprétation de la valeur de la charge virale du VIH-2 est donc bien différente de celle du VIH-1.

En termes de suivi, il est recommandé de mesurer l'ARN VIH-2 plasmatique, si possible au début de la prise en charge, puis tous les 6 mois chez les patients asymptomatiques non traités. Chez les patients traités, la mesure sera faite un mois, puis 3 mois après l'initiation ou le changement d'un traitement antirétroviral, puis tous les 3 mois, afin de vérifier l'indétectabilité ou la réduction de la charge virale. Celle-ci doit également être mesurée en début et en cours de grossesse.

Histoire naturelle

En l'absence de traitement antirétroviral, le potentiel évolutif de l'infection par le VIH-2 est plus lent que celui du VIH-1, probablement en raison d'une 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 maternofœtale.

L'infection par le VIH-2 est donc considérée comme de meilleur pronostic. Les marqueurs prédictifs de progression sont les signes cliniques, le nombre de lymphocytes CD4 et la charge virale plasmatique [4, 26, 27, 37]. Chez les patients inclus dans la cohorte française VIH-2, la probabilité de développer un Sida est de 5 p. 100 à 3 ans ; les marqueurs associés à une évolutivité clinique sont : l'âge supérieur à 40 ans, l'existence de symptômes du groupe B du CDC, une charge virale du VIH-2 plasmatique détectable, un nombre de CD4 inférieur à 200/mm³ [37].

Cependant, toutes les manifestations cliniques observées au cours de l'infection par le VIH-1 ont été rapportées au cours de l'infection par le VIH-2 : primo-infection, infections opportunistes et néoplasies.

Traitemennt antiviral

Les choix thérapeutiques sont moindres que pour l'infection par le VIH-1. Les INNTI et l'enfuvirtide ne doivent pas être utilisés en raison d'une résistance naturelle des VIH-2. Les quelques études de sensibilité phénotypique disponibles à ce jour montrent une moindre sensibilité du VIH-2 in vitro à l'amprénavir, et peut-être aussi au tipranavir et à l'atazanavir [50].

Indication et choix du traitement

L'initiation d'un traitement antirétroviral est recommandée, comme chez les patients infectés par le VIH-1, en cas de signes cliniques du groupe B, de diagnostic de pathologie indicative de SIDA et si le nombre de lymphocytes CD4 est inférieur à 350/mm³.

En l'absence de ces critères, si l'ARN VIH-2 plasmatique est détectable, il est recommandé de faire une surveillance clinique et immunologique trimestrielle. Une valeur d'ARN VIH-2 supérieure à 1 000 copies/ml est à considérer comme très élevée et prédictive d'un risque évolutif clinique. Elle doit faire discuter l'initiation d'un traitement en tenant compte, comme au cours de l'infection par le VIH-1, de l'évolution des lymphocytes CD4, particulièrement lorsque leur taux est inférieur à 350/mm³.

La majorité des patients infectés par le VIH-2 sont traités par un IP/r et deux INTI.

Réponse au traitement

Les données recueillies chez les patients traités par trithérapie (trois INTI ou deux INTI + un IP) dans la cohorte ANRS VIH-2 montrent que, si la réponse virologique est excellente

(CV indétectable à 3 mois) 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 lymphocytes CD4 observé est en médiane de 50/mm³ à 6 et 12 mois [36].

Les effets indésirables des antirétroviraux semblent identiques à ceux décrits dans l'infection par le VIH-1, notamment en termes d'anomalies métaboliques et de syndromes lipodystrophiques. Cela peut poser des difficultés dans la mesure où l'épargne des IP n'est pas possible (pas de substitution possible avec un INNTI).

Résistance du VIH-2 aux antirétroviraux

Peu de données concernant la résistance aux antirétroviraux chez les patients infectés par le VIH-2 sont disponibles à ce jour, du fait de la très faible prévalence de ce virus dans le monde. Ces études portent sur un nombre limité de patients et suggèrent que la résistance aux antirétroviraux pourrait emprunter des voies différentes de celles du VIH-1.

Résistance génotypique aux IP [13, 42]

Il existe des différences importantes, entre le VIH-1 et le VIH-2, dans le polymorphisme du gène de la protéase. En effet, les différences en acides aminés entre la protéase des deux virus concernent 55 positions sur les 99 qui comprend la protéase. Douze positions concernent des codons qui sont associés à la résistance dans le VIH-1. La caractérisation des profils de mutations associées à la résistance acquise aux IP a montré que les mutations sélectionnées par le VIH-2 apparaissaient aux mêmes positions que celles sélectionnées par le VIH-1, mais avec une fréquence importante des mutations aux codons 82 et 90. Chez les patients traités par une seconde ligne d'IP, la mutation I84V a également été retrouvée. Des substitutions d'acides aminés à des positions qui ne sont pas décrites pour être associées à la résistance de VIH-1 ont été observées. 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

Résistance génotypique aux INTI

La mutation au codon 151 (Q151M), associée en cas d'infection par le VIH-1 à une résistance croisée à tous les INTI, a été observée avec une fréquence particulièrement élevée, de l'ordre de 26 p. 100, en cas d'infection par le VIH-2 [19]. En revanche, la mutation au codon 215, très fréquemment sélectionnée par les souches VIH-1 chez les patients traités par des analogues de la thymidine, est détectée avec une fréquence de 15 p. 100 chez les patients infectés par le VIH-2, suggérant fortement un mécanisme de résistance différent pour cette classe de médicaments.

Transmission mère-enfant du VIH-2

La prévention de la transmission mère-enfant suit les mêmes principes et les mêmes recommandations que pour les infections par le VIH-1. Les INNTI ne doivent pas être utilisés (*voir Chapitre 6*).

Points forts

- Les infections par le VIH-1 du groupe M non-B :
 - sont en augmentation et représentent 47,8 p. 100 des nouveaux diagnostics d'infection par le VIH notifiés de 2003 à 2005, dont environ la moitié de variants apparentés à la forme CRF02-AG (prédominante en Afrique de l'Ouest) ;
 - les infections par le VIH-1 de sous-type D semblent progresser plus rapidement vers le décès ;
 - sont sensibles in vitro à l'ensemble des antirétroviraux utilisés actuellement, y compris les inhibiteurs de fusion ;
 - semblent répondre au traitement, comme les infections par le sous-type B.
- Les infections par le VIH-1 du groupe O :
 - sont rares (0,2 p. 100 des découvertes de séropositivité notifiées de 2003 à 2005), retrouvées essentiellement chez les patients – ou leurs partenaires – originaires du Cameroun ;
 - ne peuvent être suivies par la plupart des tests commerciaux de charge virale du VIH-1. Il faut penser au groupe O lorsque la charge virale est indéetectable ou en cas de discordance immunovirologique chez des patients non traités ;
 - ne peuvent être traitées par INNTI en raison d'une résistance naturelle ;
 - relèvent des mêmes indications thérapeutiques que les infections par le sous-type B du VIH-1.
- Les infections par le VIH-2 :
 - représentent 1,9 p. 100 des découvertes de séropositivité notifiées de 2003 à 2005, 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. La transmission sexuelle et maternofœtale est moins fréquente ;
 - ne peuvent être suivies que par des techniques spécifiques de charge virale du VIH-2 disponibles dans quelques laboratoires de virologie spécialisés, en particulier dans le cadre de l'étude de cohorte ANRS C05 VIH-2. Moins de 50 p. 100 des patients ont une charge virale plasmatique détectable (> 100 copies/ml), dont la valeur médiane est de l'ordre de 1 000 copies/ml ;
 - ne peuvent être traitées par INNTI ni par enfuvirtide, en raison d'une résistance naturelle. La sensibilité à l'amprénavir, au tipranavir et à l'atazanavir semble également diminuée ;
 - ont une évolution des CD4 sous traitement efficace moindre que celle des infections par le VIH-1.

Le groupe d'experts recommande :

- en ce qui concerne les infections par le VIH-1 du groupe M de sous-types non-B :
 - d'identifier les sous-types des virus du groupe M lors de la réalisation du premier test génotypique de résistance (AIII) ;
 - de surveiller attentivement les patients infectés par le sous-type D, compte tenu de l'évolution rapide de l'infection (AII) ;
 - d'appliquer aux patients infectés par un sous-type non-B les modalités de prise en charge, les indications et le choix du traitement recommandés pour le sous-type B (AII) ;
 - 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 de groupe O :
 - de rechercher par sérotypage une infection par un virus VIH-1 du groupe O lorsqu'existe une discordance immunovirologique (taux de lymphocytes CD4 bas et charge virale faible ou indétectable en l'absence de traitement), d'autant que le patient ou son partenaire est originaire du Cameroun (Alla) ;
 - de ne pas prescrire d'INNTI (Ala) ;
- en ce qui concerne les infections par le VIH-2 :
 - chez les patients asymptomatiques non traités, de contrôler la charge virale plasmatique tous les 6 mois si elle est indétectable et tous les trimestres si elle est détectable (Alll) ;
 - d'envisager le traitement antirétroviral dès que la lymphopénie CD4 approche 350/mm³, surtout si la charge virale est supérieure à 1 000 copies/ml (Alla), en sachant que la réponse immunologique peut être plus faible (Alll) ;
 - de ne pas prescrire d'INNTI et d'enfuvirtide (Ala) et d'utiliser avec prudence le fosamprénavir, l'atazanavir et le tipranavir (sensibilité possiblement réduite) (BIIlb).

BIBLIOGRAPHIE

1. ALAEUS A. Significance of HIV-1 genetic subtypes. Scand J Infect Dis, 2000, 32 : 455-463.
2. AMORNKUL PN, TANSUPHASAWADIKUL S, LIMPAKARNJANARAT K et al. Clinical disease associated with HIV-1 subtype B' and E infection among 2104 patients in Thailand. AIDS, 1999, 13 : 1963-1969.
3. ANAES. Stratégies du diagnostic biologique de l'infection due au VIH chez les sujets âgés de plus de 18 mois (à l'exclusion du dépistage sur les dons de sang et chez les donneurs d'organe ou de tissus). Recommandations pour la pratique clinique, 2000.
4. ARIYOSHI K, JAFFAR S, ALABI AS et al. Plasma RNA viral load predicts the rate of CD4 T cell decline and death in HIV-2-infected patients in West Africa. AIDS, 2000, 14 : 339-344.
5. ATLAS A, GRANATH F, LINDSTROM A et al. Impact of HIV type 1 genetic subtype on the outcome of antiretroviral therapy. AIDS Res Hum Retroviruses, 2005, 21 : 221-227.
6. BARIN F. Personnal communication, 2006.
7. BARIN F, MEYER L, LANCAR R et al. Development and validation of an immunoassay for identification of recent human immunodeficiency virus type 1 infections and its use on dried serum spots. J Clin Microbiol, 2005, 43 : 4441-4447.
8. BARIN F, PLANTIER JC, BRAND D et al. Human immunodeficiency virus serotyping on dried serum spots as a screening tool for the surveillance of the AIDS epidemic. J Med Virol, 2006, 78 : S13-S18.
9. BOCKET L, CHERET A, DEUFFIC-BURBAN S et al. Impact of human immunodeficiency virus type 1 subtype on first-line antiretroviral therapy effectiveness. Antivir Ther, 2005, 10 : 247-254.
10. CHAIX ML, DESCAMPS D, HARZIC M et al. Stable prevalence of genotypic drug resistance mutations but increase in non-B virus among patients with primary HIV-1 infection in France. AIDS, 2003, 17 : 2635-2643.
11. CHAIX ML, DEVEAU C, GOUJARD C et al. Increase of the HIV-1 non-B subtypes frequency and response to HAART in patients enrolled in the French primo cohort study and treated at the time of primary infection. 13th CROI, Denver, Colorado, 2006, abstract 397.
12. COETZEE D, HILDEBRAND K, BOULLE A et al. Outcomes after two years of providing antiretroviral treatment in Khayelitsha, South Africa. AIDS, 2004, 18 : 887-895.
13. DAMOND F, BRUN-VEZINET 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.

14. 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.
15. DAMOND F, COLLIN G, MATHERON S et al. Letter. In vitro phenotypic susceptibility to nucleoside reverse transcriptase inhibitors of HIV-2 isolates with the Q151M mutation in the reverse transcriptase gene. *Antivir Ther*, 2005, **10** : 861-865.
16. DE WIT S, BOULME R, POLL B et al. Viral load and CD4 cell response to protease inhibitor-containing regimens in subtype B versus non-B treatment-naïve HIV-1 patients. *AIDS*, 2004, **18** : 2330-2331.
17. DESCAMPS D, CHAIX ML, ANDRE P et al. French national sentinel survey of antiretroviral drug resistance in patients with HIV-1 primary infection and in antiretroviral-naïve chronically infected patients in 2001-2002. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, **38** : 545-552.
18. 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*, 1999, **71** : 8893-8898.
19. 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.
20. ESHLEMAN SH, BECKER-PERGOLA G, DESYEY M et al. Impact of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) subtype on women receiving single-dose nevirapine prophylaxis to prevent HIV-1 vertical transmission (hiv network for prevention trials 012 study). *J Infect Dis*, 2001, **184** : 914-917.
21. ESHLEMAN SH, HOOVER DR, CHEN S et al. Resistance after single-dose nevirapine prophylaxis emerges in a high proportion of Malawian newborns. *AIDS*, 2005, **19** : 2167-2169.
22. FRATER AJ, DUNN DT, BEARDALL AJ et al. Comparative response of African HIV-1-infected individuals to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2002, **16** : 1139-1146.
23. GALAI N, KALINKOVICH A, BURSTEIN R et al. African HIV-1 subtype C and rate of progression among Ethiopian immigrants in Israel. *Lancet*, 1997, **349** : 180-181.
24. GERETTI AM. HIV-1 subtypes : epidemiology and significance for HIV management. *Curr Opin Infect Dis*, 2006, **19** : 1-7.
25. 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.
26. HANSMANN A, SCHIM VAN DER LOEFF MF, KAYE S et al. Baseline plasma viral load and CD4 cell percentage predict survival in HIV-1- and HIV-2-infected women in a community-based cohort in The Gambia. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, **38** : 335-341.
27. JAFFAR S, VAN DER LOEFF MS, EUGEN-OLESEN J et al. Immunological predictors of survival in HIV type 2-infected rural villagers in Guinea-Bissau. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2005, **21** : 560-564.
28. 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.
29. KABUGO C, BAHENDEKA S, MWEBAZE R et al. Long-term experience providing antiretroviral drugs in a fee-for-service HIV clinic in Uganda : evidence of extended virologic and CD4+ cell count responses. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, **38** : 578-583.
30. KALEEBU P, FRENCH N, MAHE C et al. Effect of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 envelope subtypes A and D on disease progression in a large cohort of HIV-1-positive persons in Uganda. *J Infect Dis*, 2002, **185** : 1244-1250.
31. KANKI PJ, HAMEL DJ, SANKALE JL et al. Human immunodeficiency virus type 1 subtypes differ in disease progression. *J Infect Dis*, 1999, **179** : 68-73.
32. LAURENT C, BOURGEOIS A, FAYE MA et al. No difference in clinical progression between patients infected with the predominant human immunodeficiency virus type 1 circulating recombinant form (CRF) 02_AG strain and patients not infected with CRF02_AG, in Western and West-Central Africa : a four-year prospective multicenter study. *J Infect Dis*, 2002, **186** : 486-492.
33. LAURENT C, KOUMANFACK C, KOULLA-SHIRO S et al. Effectiveness and safety of a generic fixed-dose combination of nevirapine, stavudine, and lamivudine in HIV-1-infected adults in Cameroon : open-label multicentre trial. *Lancet*, 2004, **364** : 29-34.
34. LAURENT C, NGOM GUEYE NF, NDOUR CT et al. Long-term benefits of highly active antiretroviral therapy in Senegalese HIV-1-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, **38** : 14-17.
35. LAYENDECKER O. The effect oh HIV subtype on rapide disease progression in Rakai, Uganda. 13th CROI, Denver, Colorado, 2006, abstract 44.
36. MATHERON S, DAMOND F, BENARD A et al. CD4 cell recovery in treated HIV-2-infected adults is lower than expected : results from the French ANRS CO5 HIV-2 cohort. *AIDS*, 2006, **20** : 459-462.
37. 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.

38. NDUNG'U T, SEPAGO E, McLANE MF et al. HIV-1 subtype C in vitro growth and coreceptor utilization. *Virology*, 2006, 347 : 247-260.
39. RENJIFO B, CHUNG M, GILBERT P et al. In-utero transmission of quasispecies among human immunodeficiency virus type 1 genotypes. *Virology*, 2003, 307 : 278-282.
40. RENJIFO B, FAWZI W, MWAKAGILE D et al. Differences in perinatal transmission among human immunodeficiency virus type 1 genotypes. *J Hum Virol*, 2001, 4 : 16-25.
41. RENJIFI B, GILBERT Pet al. Preferential in-utero transmission of HIV-1 subtype C as compared to HIV-1 subtype A or D. *AIDS*, 2004, 18 : 1629-1636.
42. 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.
43. TAPIA N, FRANCO S, PUIG-BASAGOTI F et al. Influence of human immunodeficiency virus type 1 subtype on mother-to-child transmission. *J Gen Virol*, 2003, 84 : 607-613.
44. 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.
45. VERGNE L, STUYVER L, VAN HOUTTE M et al. Natural polymorphism in protease and reverse transcriptase genes and in vitro antiretroviral drug susceptibilities of non-B HIV-1 strains from treatment-naïve patients. *J Clin Virol*, 2006, 36 : 43-49.
46. WENSING AMJ, ASJO B et al. Prevalence of transmitted drug resistance in Europe is largely influenced by the presence of non-B sequences : analysis of 1400 patients from 16 countries : the CATCH-Study. XIIth International HIV drug resistance workshop : basic principles and clinical implications. Los Cabos, Mexico, 2003.
47. WITVROUW M, PANNECOUQUE C, SWITZER WM et al. Susceptibility of HIV-2, SIV and SHIV to various anti-HIV-1 compounds : implications for treatment and postexposure prophylaxis. *Antivir Ther*, 2004, 9 : 57-65.
48. 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.
49. 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.
50. DESCAMPS D, DESBOIS D, DAMOND F et al. In vitro phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to protease inhibitors : atazanavir, lopinavir, amprenavir and tipranavir. XVth International HIV drug resistance workshop, Sitges, 13-17 June 2006.

Immunothérapie de l'infection par le VIH

L'objectif des stratégies d'immunothérapie de l'infection par le VIH, comme l'utilisation de cytokines, de vaccins thérapeutiques ou d'immunomodulateurs, est d'intervenir sur la régulation de l'homéostasie lymphocytaire et/ou d'améliorer le contrôle de la réPLICATION virale en association, ou après l'arrêt, des traitements antiviraux.

Au cours des deux dernières années, plusieurs essais de phase II d'utilisation de l'interleukine 2 (IL-2) ont été conduit, et les recrutements des essais internationaux de phase III (ANRS 101 ESPRIT ; ANRS 122 SILCAAT) ont été achevés. En France, l'utilisation de l'IL-2 dans le cadre de l'ATU s'est amplifiée. Des données importantes sur les mécanismes d'action de l'IL-2 ont été obtenues. À côté de l'IL-2, les premiers essais de phase I d'évaluation de la tolérance de l'IL-7 ont débuté en France et aux États-Unis. Les résultats d'essais d'immunisation thérapeutique chez des patients traités par antirétroviraux précoceMENT ou à la phase chronique de l'infection ont été rapportés. Les résultats encourageants obtenus, qui restent à confirmer, permettent d'identifier les stratégies vaccinales prometteuses et les patients qui pourraient en bénéficier lors des futurs essais. Les résultats des essais d'interféron α associé à des interruptions thérapeutiques programmées (essais INTERPRIM et INTERVAC) sont en cours d'analyse.

IMMUNOTHÉRAPIE NON SPÉCIFIQUE

Interleukine 2

Données disponibles

Plusieurs essais de phase II ont démontré la capacité de l'IL-2 à augmenter les lymphocytes CD4 à des taux plus élevés que ceux obtenus par les antiviraux [1, 2]. La meilleure efficacité est obtenue avec des cures répétées (espacées de 6-8 semaines), de 5 jours, avec des doses de 4,5 ou 7,5 MUI administrées deux fois par jour par voie sous-cutanée. La récente méta-analyse de plusieurs essais confirme l'effet dose-dépendant de l'IL-2 administrée [3]. L'augmentation moyenne des lymphocytes CD4 est d'environ 70, 340 et 600 cellules après trois cycles d'IL-2 aux doses de 1,5, 4,5 et 7,5 MUI [3]. L'effet de l'IL-2 a été démontré chez des patients ayant un taux de lymphocytes CD4 supérieur à $200/\text{mm}^3$ [4], mais également chez des patients ayant un taux de lymphocytes CD4 abaissé avec une charge virale contrôlée [5] ou non [6]. Chez les patients ayant un taux de lymphocytes CD4 abaissé ($< 200/\text{mm}^3$), le gain de lymphocytes CD4 est d'autant plus important que le nombre de cures administrées est élevé [5]. En 2006, environ 1 300 patients ont bénéficié de l'IL-2 dans le cadre de l'ATU, 85 p. 100 d'entre eux ont déjà reçu au moins une cure d'IL-2. Vingt pour cent des patients ont interrompu les cures d'IL-2,

principalement en raison des effets indésirables. Les cures sont administrées à la posologie de 4,5 millions d'unités 2 fois par jour par voie sous-cutanée toutes les 6 semaines pour les quatre premières cures, puis toutes les 8 semaines pour les suivantes. Les paramètres associés à la réponse des lymphocytes CD4 sont le taux de lymphocytes CD4 à l'entrée et le nombre de cures administrées (au moins 6 cures). La faible efficacité immunologique de l'IL-2 chez les patients ayant un taux de lymphocytes CD4 très bas ($< 50/\text{mm}^3$) justifie, lorsque la situation clinique le permet, de débuter l'IL-2 avant qu'un déficit immunitaire sévère ne s'installe.

Les effets indésirables sont dépendants de la dose d'IL-2. Ils sont quasi constants, surviennent dans les 2 ou 3 derniers jours de la cure et disparaissent 24 heures après. Ils sont prévisibles et contrôlables par des traitements adaptés (*voir Annexe*). L'information du patient avant le début des cures et le respect strict des mesures de prévention des effets indésirables sont les garants de la tolérance et de la réponse à l'IL-2. Plusieurs essais confirment l'absence d'augmentation de la charge virale VIH plasmatique ou du taux d'ADN viral chez les patients traités par IL-2 et antirétroviraux [4]. Enfin, L'augmentation du nombre de lymphocytes CD4 induite par l'IL-2 peut se maintenir à long terme avec un faible nombre de cures d'entretien [7, 8].

Mode d'action et rationnel des études en cours

Les données les plus récentes montrent que l'IL-2 induit une augmentation des lymphocytes CD4 naïfs et mémoires spécifiques des antigènes de rappel [9]. Par ailleurs, l'IL-2 diminue l'activation du système immunitaire et la mise en cycle des cellules CD4 induite par le VIH [9]. Cela contribue vraisemblablement à réduire la destruction CD4. L'augmentation de la survie des CD4 induite par l'IL-2 (5-10 fois par rapport à celle des CD4 des patients traités par antirétroviraux seuls) a été démontrée *in vivo* [10]. Ces données constituent le rationnel des essais en cours. En effet, l'efficacité potentielle de l'IL-2 à maintenir/restaurer le taux des lymphocytes CD4 est évaluée dans des essais de stratégies chez les patients aux différentes étapes de leur prise en charge : patients naïfs de traitement antirétroviral (essai ANRS 119 Interstart) ; à la phase chronique de l'infection avant arrêt des antirétroviraux (essai ANRS 118 Iliade) ; ou en situation d'échec immunologique et/ou virologique (essai ANRS 123 Etoile). En juin 2006, les inclusions des patients dans ces essais seront terminées. En dehors de ces essais, l'IL-2 est indiquée dans le cadre d'une ATU chez les patients en échec immunologique (CD4 $< 200/\text{mm}^3$) avec une charge virale inférieure à 5 000 copies/ml.

À long terme

Le recul de l'utilisation de cette cytokine dans l'infection par le VIH est de plus de 10 ans en France et de 20 ans aux États-Unis. L'absence de données épidémiologiques sur la tolérance clinique à long terme de l'IL-2 a conduit à la mise en place d'une cohorte (cohorte ANRS C014 « Cohorte IL-2 ») afin de colliger des données rétrospectives et prospectives sur la tolérance de l'IL-2 administrée dans le cadre des essais de l'ANRS ou de l'ATU. Très récemment, la survenue de lymphomes a été observée dans les essais ANRS Interstart et Etoile, mais pas exclusivement chez des patients recevant de l'IL-2. Ces lymphomes sont survenus chez des patients ne recevant pas de traitement antirétroviral ou à un stade avancé de l'infection en échec immunovirologique. Les premières données de la « Cohorte IL-2 » C014, rapportées en 2006 [11], concernant 745 patients ayant reçu au moins une cure d'IL-2 dans les essais de l'ANRS ou l'ATU et suivis en médiane 35 mois, n'ont pas montré de risque plus élevé de lymphome non hodgkinien chez ces patients, mais plutôt une incidence plus faible comparé à une population de 67 896 témoins.

La relation entre l'efficacité biologique de l'IL-2 et un bénéfice clinique en termes de prévention des événements classant Sida n'a pas été démontrée à ce jour. Cette question est posée au sein de deux essais internationaux de phase III : essai NIH/ANRS122

SILCAAT (patients ayant un taux de lymphocytes CD4 < 300/mm³ et une charge virale < 10 000 copies/ml) et ANRS 101 ESPRIT (patients ayant un taux de lymphocytes CD4 > 300/mm³).

Recommandations sur l'utilisation de l'IL-2 et la prévention des effets indésirables

Ces recommandations sont présentées en annexe.

Interleukine 7

L'IL-7 est une cytokine sécrétée par les cellules stromales de la moelle osseuse et de l'épithélium thymique. Elle joue un rôle fondamental dans la régulation de l'homéostasie lymphocytaire T périphérique (prolifération/survie), mais également dans la production thymique [12]. Plusieurs études ont montré une corrélation inverse entre les taux sériques d'IL-7 et le nombre de CD4 chez les patients infectés par le VIH, suggérant un contrôle rétroactif de stimulation de la production de cette cytokine [13]. Les modèles précliniques montrent l'efficacité de cette cytokine en termes d'augmentation CD4 et CD8 sans augmentation de la réPLICATION virale. Les résultats des essais de phase I chez les patients ayant un cancer seront disponibles à la fin 2006. Deux essais de phase I (France, États-Unis) ont débuté chez les patients infectés par le VIH pour évaluer la tolérance clinique et biologique de doses croissantes d'IL-7.

Interféron α « pégylé »

Le rationnel de l'utilisation de l'interféron α est de stimuler des réponses lymphocytaires spécifiques du virus, d'exercer un effet antiviral et/ou de restaurer des réponses de l'immunité innée vis-à-vis du virus. L'interféron α pégylé a été évalué dans un seul essai pilote chez des patients traités par une association d'antiviraux immédiatement au décours de la primo-infection [14]. L'analyse des résultats des essais d'interféron α pégylé associé à un traitement antirétroviral et à des interruptions thérapeutiques au cours de la primo-infection (ANRS 112 INTERPRIM) ou dans la phase chronique de l'infection (ANRS 105 INTERVAC) est en cours.

IMMUNOTHÉRAPIE SPÉCIFIQUE DE L'INFECTION PAR LE VIH

Un certain nombre d'observations cliniques (baisse de la charge virale après la primo-infection contemporaine de l'apparition des réponses immunitaires spécifiques CD4 et CD8, patients spontanément asymptomatiques à long terme, sujets exposés non infectés) ou expérimentales (retard de survenue de la maladie après immunisation par vaccins anti-VIH ou, au contraire, accélération de l'évolution de l'infection après déplétion des cellules T cytotoxiques dans les modèles macaques) suggèrent que le système immunitaire est capable de contrôler efficacement pendant des années la réPLICATION virale. Même si les effecteurs immunitaires de ce contrôle ne sont pas complètement identifiés, le rôle de la réponse immunitaire cellulaire anti-VIH semble fondamental. L'objectif de l'immunisation thérapeutique est d'induire, d'élargir et d'amplifier une réponse immunitaire spécifique anti-VIH, dans le but d'obtenir un meilleur contrôle de la réPLICATION virale résiduelle, de limiter l'évolution du déficit immunitaire et de permettre, à terme, l'arrêt et/ou l'allégement thérapeutique. Cette approche présente l'avantage, par rapport aux interruptions séquentielles à visée d'autovaccination par le virus du patient, d'éviter l'exposition au rebond virologique.

Au cours des deux dernières années, les résultats de plusieurs essais de phase II d'immunisation thérapeutique ont été rapportés [15]. Différents immunogènes ont été évalués dans des schémas restant à optimiser. Il s'agit de peptides représentant des séquences du VIH capables d'induire des réponses spécifiques polyépitopiques CD4 et CD8 chez les volontaires non infectés comme les lipopeptides du VIH (évalués dans les essais ANRS 093 et 095) [16, 17], de vecteurs viraux (Fowlpox dans l'essai Avipox, CanaryPox ALVAC-VIH dans les essais ANRS et Quest [16-20]) recombinants pour des gènes du VIH, de vaccins ADN ou de virus inactivés (Remune dans l'essai Quest).

Les résultats de ces essais ne sont pas univoques mais apportent des informations importantes pour le développement de cette approche [15]. En effet, l'analyse des différences observées au cours de ces essais permet d'améliorer les stratégies d'immunisation thérapeutique et également de définir les patients qui pourraient bénéficier au mieux de ces stratégies. Globalement, les résultats de ces essais montrent que différents vaccins, seuls ou associés à des cytokines, sont capables d'induire des réponses immunitaires spécifiques. Cependant, ces réponses immunitaires ne sont pas associées à un meilleur contrôle de la réPLICATION virale après arrêt thérapeutique chez les patients traités précocement lors de la primo-infection et ayant reçu une immunisation thérapeutique (essais ANRS 093, Quest, Avipox) [16, 19, 20]. Les résultats obtenus chez les patients à la phase chronique de l'infection sont plus encourageants et montrent qu'il est possible d'induire des réponses CD4 et CD8 spécifiques chez ces patients [17, 18, 21]. L'essai randomisé ANRS 093 a permis de montrer que l'efficacité immunologique de l'immunisation thérapeutique était corrélée à un meilleur contrôle virologique après arrêt des antiviraux [17, 21]. Cliniquement, la stratégie vaccinale a permis de doubler le temps d'épargne des antiviraux (6 mois d'épargne sur 15 mois d'arrêt). Les futurs essais prévus fin 2006 et 2007 auront pour but de confirmer ces résultats en testant différents vaccins candidats.

Points forts

- Les objectifs de l'immunothérapie de l'infection par le VIH sont double :
 - améliorer de façon non spécifique la restauration immunitaire ;
 - et/ou renforcer les réponses immunitaires spécifiques anti-VIH.
- L'intérêt potentiel des stratégies d'immunothérapie non spécifique (IL-2, interféron α pégylé) pourrait être l'allègement et/ou l'interruption des traitements antirétroviraux. Ces stratégies restent du domaine de la recherche clinique.
 - L'immunothérapie spécifique utilisant différents vecteurs vaccinaux est également du domaine de la recherche.

Le groupe d'experts recommande :

- le suivi, dans la cohorte prospective ANRS C014, des patients ayant reçu de l'IL-2 dans le cadre de l'ATU et des essais thérapeutiques, afin d'évaluer la tolérance à moyen et long termes (A).

BIBLIOGRAPHIE

1. LEVY Y. Cytokine-based modulation of immune function in HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*, 2006, 1 : 69-67.
2. MARCHETTI G, FRANZETTI F, GORI A. Partial immune reconstitution following highly active antiretroviral therapy : can adjuvant interleukin-2 fill the gap ? *J Antimicrob Chemother*, 2005, 55 : 401-409.
3. ARDUINO RC, NANNINI EC, RODRIGUEZ-BARRADAS M et al. CD4 cell response to 3 doses of subcutaneous interleukin 2 : Meta-analysis of 3 vanguard studies. *Clin Infect Dis*, 2004, 39 : 115-122.

4. LEVY Y et al. Effects of interleukin-2 therapy combined with highly active antiretroviral therapy on immune restoration in HIV-1 infection : a randomized controlled trial. AIDS, 2003, 17 : 343-351.
5. KATLAMA C et al. Interleukin-2 accelerates CD4 cell reconstitution in HIV-infected patients with severe immunosuppression despite highly active antiretroviral therapy : the ILSTIM study-ANRS 082. AIDS, 2002, 16 : 2027-2034.
6. LEVY Y et al. CD4 count increases in patients with CD4 counts of 50-300 treated with intermittent IL-2 : immunologic results from the study of IL-2 in combination with active antiretroviral therapy (SILCAAT) trial. 9th European AIDS conference, Varsovie, October 25-29, 2003.
7. GOUGEON ML, ROUZIOUX C, LIBERMAN I et al. Immunological and virological effects of long term IL-2 therapy in HIV-1-infected patient. AIDS, 2001, 15 : 1729-1731.
8. FAREL CE, CHAITIN DG, HAHN BK et al. Induction and maintenance therapy with intermittent interleukin-2 in HIV-1 infection. Blood, 2004, 103 : 3282-3286.
9. SERETI I, ANTHONY KB, MARTINEZ-WILSON H et al. IL-2-induced CD4+ T cell expansion in HIV-infected patients is associated with long term decreases in T-cell proliferation. Blood, 2004, 104 : 775-780.
10. KOVACS JA, LEMPICKI RA, SIDOROV IA et al. Induction of prolonged survival of CD4+ T lymphocytes by intermittent IL-2 therapy in HIV-infected patients. J. Clin. Invest, 2005, 115 : 2139-2148.
11. FONTAS E, KOUSIGNIAN I, PRADIER C et al. and ANRS CO4 and CO14. Effect of interleukin-2 therapy on lymphoma's occurrence in HIV-infected patients. CROI, Denver 2006, abstract 824.
12. FRY TJ, MACKALL C. Interleukin-7 : from bench to clinic. Blood, 2002, 99 : 3892-3904.
13. NAPOLITANO LA, GRANT RM, DEEKS SG et al. Increased production of IL-7 accompanies HIV-1-mediated T-cell depletion. Implications for T cell homeostasis. Nat Med, 2001, 7 : 73-79.
14. EMILIE D et al. Early control of HIV replication in primary HIV-1 infection treated with antiretroviral drugs and pegylated IFN alpha : results from the Primoferon A (ANRS 086) study. AIDS, 2001, 15 : 1435-1437.
15. LEVY Y. Therapeutic HIV vaccines : an update. Curr HIV/AIDS Rep, 2005, 2 : 5.
16. Goujard C et al. HIV immune and virological responses following the administration of IL-2 either alone or combined to ALVAC-HIV 1433 and HIV lipopeptides in patients treated early with HAART during primary infection : the ANRS 095 randomized study. 11th CROI, San Francisco, 2004, abstract 285.
17. LEVY Y, GAHERY-SEGARD H, DURIER C et al. . Immunological and virological efficacy of a therapeutic immunization combined with interleukin-2 in chronically HIV-1 infected patient. AIDS, 2005, 19 : 279-286.
18. TUBIANA R et al. Therapeutic immunization with a human immunodeficiency virus (HIV) type 1-recombinant canarypox vaccine in chronically HIV-infected patients : the Vacciter Study (ANRS 094). Vaccine, 2005, 23 : 4292-4301.
19. KINLOCH S, PERRIN L, HOEN B et al. Impact of therapeutic immunization on HIV-1 viremia after discontinuation of antiretroviral therapy initiated during acute infection. J Infect Dis, 2005, 192 : 607-617.
20. COOPER D, WORKMAN C, PULS R et al. Randomized, placebo-controlled, phase 1/2a evaluation of the safety, biological activity and antiretroviral properties of an avipox virus vaccine expressing HIV gag-pol and interferon- γ in HIV-1 infected subjects. 11th CROI, San Francisco. 2004, abstract 169.
21. LEVY Y, DURIER C, LASCAUX AS et al. Sustained control of viremia following therapeutic immunization in chronically HIV-1 infected individuals. AIDS, 2006, 20 : 405-413.

ANNEXE. RECOMMANDATIONS POUR LA PRESCRIPTION D'INTERLEUKINE 2

- *Prescription systématique dès le premier jour de la cure :*

– traitement antipyrétique toutes les 4 à 6 heures en alternant paracétamol (1 g/prise) et aspirine (1 g/prise). La prescription d'AINS est possible, mais elle impose la surveillance de la fonction rénale en raison du risque de néphrotoxicité en association avec l'IL-2. L'utilisation de faibles doses de corticostéroïdes ne semble pas efficace sur la prévention des effets indésirables et limite l'effet de l'IL-2 sur l'augmentation des CD4 ;

– prévention des gastrites par inhibiteurs de la pompe à protons. L'utilisation classique de l'oméprazole sera discutée, ou remplacée, en fonction du traitement antiviral en raison du risque d'interactions médicamenteuses, notamment avec la prise d'atazanavir ;

– prévention des mucites par des bains de bouche pluriquotidiens avec sérum bicarbonaté et antifongiques ;

– prévention des manifestations allergiques par antihistaminiques. Dans certains cas, les manifestations qui surviennent dès la première injection d'IL-2 peuvent être atténuées en débutant la prise d'antihistaminiques quelques jours avant le début de la cure ;

– boissons chaudes et légèrement salées ;

– prévention des effets indésirables locaux (douleur, nodules) liés à l'injection de l'IL-2 par une rotation des points de piqûre et la recommandation d'administrer l'IL-2 conservée à température ambiante 15 minutes avant l'injection.

- *Si besoin :*

– anti-émétiques et antidiarrhéiques ;

– hydroxyzine le soir au coucher en cas de manifestations cutanées diffuses prurigineuses.

• *Adaptation des doses :* en cas d'effets indésirables importants (fièvre prolongée > 39 °C, diarrhée, réactions allergiques cutanées...), il est recommandé de réduire la dose d'IL-2 de 1,5 MUI/injection ou de supprimer une injection, plutôt que d'interrompre la cure avant le 5^e jour. À la cure suivante, la posologie initiale peut être reprise ou définitivement réduite en fonction de la tolérance globale de la cure, de l'intensité et du type d'effet indésirable.

Prise en charge des situations d'exposition au risque viral

La prophylaxie post-exposition au VIH a été mise à la disposition des soignants dès que la zidovudine a été disponible. Son efficacité a été démontrée *a posteriori* par une étude castémoins américaine qui a conduit la plupart de pays à recommander son utilisation chez les soignants exposés [1]. Ultérieurement, en France, des recommandations de traitement post-exposition ont été énoncées dans les situations d'exposition non professionnelles, en particulier sexuelles, ce qui soulève des difficultés mal maîtrisées. La mise en œuvre de ces recommandations est fondée sur un dispositif hospitalier fonctionnel et rapide, qui a conduit à la rédaction de circulaires ministérielles définissant ses objectifs et son organisation. La circulaire du 3 avril 2003 représente actuellement le texte de référence [2, 3]. Cependant, la mise en œuvre du dispositif sur le terrain dans les établissements pose de nombreuses difficultés, en particulier pour la prise en charge des expositions non professionnelles qui ne bénéficient pas de l'infrastructure de la médecine du travail et des comités locaux de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN). De fait, il existe peu d'éléments scientifiques et d'évaluation permettant de valider les recommandations produites.

La surveillance des recours au dispositif et des prescriptions, organisée initialement par l'InVS, a été interrompue. Il est dès lors difficile d'avoir une idée claire de la situation en France. Le rôle des COREVIH dans l'organisation, l'évaluation et l'adaptation du dispositif aux avancées thérapeutiques mérite d'être défini.

La connaissance de ce dispositif, et plus généralement de la possibilité de pouvoir bénéficier d'une intervention thérapeutique post-exposition, est bien connue des soignants mais insuffisamment des patients infectés par le VIH et de leurs partenaires. Les médecins hospitaliers doivent les informer de la possibilité d'un traitement post-exposition en cas d'exposition de leur partenaire. De plus, il faudrait favoriser la communication sur le traitement post-exposition auprès des médecins libéraux, des pharmaciens et des autres professionnels de santé.

Pour ce qui concerne les accidents d'exposition au sang (AES) du personnel de santé, ce chapitre rappelle les précautions à mettre en œuvre et souligne les éléments de prise en charge en cas d'exposition au VIH et/ou au VHC. Des recommandations spécifiques aux expositions aux VIH, VHC, VHB sont rapportées, en cas d'exposition sexuelle.

RATIONNEL DU TRAITEMENT POST-EXPOSITION (TPE) AU VIH

Il existe peu d'études expérimentales récentes chez l'animal qui contribuent à valider le bénéfice du TPE. L'utilisation d'une trithérapie (zidovudine, lamivudine et indinavir) chez le singe, administré à la 4^e heure ou à la 72^e heure post-inoculation et poursuivi pendant 4 semaines, ne permet pas de protéger de la transmission expérimentale d'un

virus SIV par voie veineuse [4]. Cependant, elle permet de réduire significativement la charge virale plasmatique au cours de la primo-infection et prévient la diminution des lymphocytes CD4.

Le ténofovir a montré son efficacité dans la prévention de l'infection par le SIV chez les macaques jusqu'à 24 heures après l'inoculation [5, 6]. Ce traitement doit être maintenu pendant 28 jours. Le ténofovir, débuté précocement, a également montré son efficacité dans un modèle de transmission vaginale du VIH-2 chez le singe [7].

À ce jour, peu de données cliniques sont disponibles sur l'efficacité d'un TPE chez l'homme. Il n'est pas possible de mettre en place un essai clinique contrôlé et l'évaluation d'une efficacité prophylactique chez l'homme ne peut se faire qu'à partir d'études rétrospectives.

L'étude cas-témoins réalisée chez des soignants victimes d'AES avait montré que l'administration de zidovudine (AZT) avait un effet protecteur (OR : 0,2, 0,1-0,6), le TPE réduisant le risque de séroconversion pour le VIH d'environ 80 p. 100 [1].

Cependant, des cas de transmission ont été rapportés malgré la mise en place rapide d'un TPE. Deux cas de séroconversion bien documentés, malgré une trithérapie adaptée et débutée dans les quatre heures après l'exposition, ont été rapportés en France et aux États-Unis en 1997 et 1998, illustrant l'efficacité incomplète de ce type d'approche [8, 9].

Aux États-Unis, une équipe de San Francisco a suivi pendant douze semaines 702 personnes ayant reçu une prophylaxie dans les suites d'une exposition non professionnelle au VIH et a observé une séroconversion chez 1 p. 100 d'entre eux. Ces résultats sont expliqués par des prises de risque multiples après le TPE ou par une mauvaise observance ou par une initiation tardive du TPE [10].

ACCIDENTS EXPOSANT AU SANG EN FRANCE : ÉTAT DES LIEUX

Les AES dus à des expositions percutanées (piqûres, coupures) ou cutanéomuqueuses (projection oculaire ou sur peau lésée) sont des accidents de travail fréquents chez les personnels de santé qui exposent à un risque de contamination [11]. D'autres professions peuvent également être confrontées à des AES ou à des piqûres par des aiguilles abandonnées. Trois virus sont principalement en cause : ceux des hépatites B et C (VHB et VHC) et le VIH.

Professions de santé

Fréquence et facteurs de risque des AES

Depuis 2002, une surveillance nationale est réalisée sous l'égide du Réseau d'alerte d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN) [12]. L'incidence des AES en 2004 était de 8,9 pour 100 lits d'hospitalisation. Sur la base de 465 494 lits recensés en France, cela permet d'estimer à 41 276 le nombre d'AES en France dans les établissements de santé. Environ un AES notifié sur deux concerne un(e) infirmier(ère), avec une incidence estimée de 7 pour 100 équivalents temps plein. Les piqûres sont les plus fréquentes, représentant les trois quarts des expositions. La majorité des blessures surviennent après le geste, lors de l'élimination du matériel : 52,5 p. 100 seraient évitables par l'application des mesures simples que sont les précautions standard (Encadrés et Tableau 16-I).

La sous-déclaration des AES est particulièrement marquée chez les chirurgiens. Lors des sutures, le taux d'accidents percutanés est sept fois plus élevé pour les aiguilles droites que pour les aiguilles courbes. Le port d'une double paire de gants réduit de 15 à 5 p. 100 le taux de perforation des gants [13]. Dans les services médicaux, la fréquence des AES

À ne pas oublier

- Faire la déclaration d'accident du travail en cas d'AES professionnel dans les 24 heures.
- Orienter vers la médecine du travail pour le suivi si l'employeur est non-hospitalier (personnel de ménage, sociétés de surveillance...).
- Documenter la sérologie du VHC de la personne source en même temps que le VIH, ainsi que la sérologie du VHB si la victime n'est pas vaccinée.
- S'enquérir du statut vaccinal pour le VHB et sérologique de la personne exposée.
- Proposer une vaccination contre l'hépatite B en cas de multipartenaires ou de partenaire infecté par le VHB.
- Contacter le médecin d'un patient source infecté par le VIH pour adapter le TPE si nécessaire.
- Informer la personne sur les médicaments délivrés (modalités de prises, durée, effets indésirables...) et s'assurer de sa bonne compréhension.
- Colliger les informations sur la personne exposée, l'accident et la personne source sur un questionnaire de type InVS, dont un exemplaire sera adressé au médecin référent si la consultation initiale est assurée par les urgences, et un autre au COREVIH pour l'analyse épidémiologique.
- S'enquérir de la date des dernières règles si la femme exposée est en âge de procréer.
- Prescrire la pilule du lendemain en cas d'exposition sexuelle en l'absence d'autre contraception.
- Recommander une protection (rapports protégés) et exclure les dons du sang durant les 3 mois qui suivent l'exposition.
- Proposer une consultation avec un psychologue dans certains cas d'expositions répétées et de conduite à risque pathologique.
- Ne pas méconnaître le risque de survenue d'une autre IST.
- Déclarer à l'InVS les contaminations survenues dans le suivi d'une exposition prise en charge.

est plus faible qu'en chirurgie, mais le risque de contamination lors d'un AES est plus important du fait de l'usage d'aiguilles creuses, comme en témoigne la fréquence des infirmier(ère)s parmi les cas de séroconversions VIH et VHC.

De nombreux efforts de prévention ont été faits afin de limiter le risque lors des gestes infirmiers, notamment les injections intravasculaires. L'incidence des piqûres chez les infirmier(ère)s des services de médecine et de réanimation a été divisée par quatre en 10 ans en France d'après une étude GERES : 0,07/infirmier(ère)/an en 2000 contre 0,3/infirmier(ère)/an en 1990. Cette décroissance est due à une meilleure application des mesures de prévention (39 p. 100 des piqûres étaient évitables par les « précautions standard » en 2000 contre 53 p. 100 en 1990). L'utilisation de matériels de sécurité a également un impact : le risque de piqûre lors des prélèvements veineux est réduit de plus de 75 p. 100 ($p < 0,01$) dans les unités utilisant majoritairement des matériels sécurisés par rapport aux unités qui n'en utilisent pas (2,05/100 000 gestes réalisés versus 11,7) [14].

Risques de transmission au soignant

VIH

Le risque de séroconversion VIH après une exposition percutanée est estimé à 0,32 p. 100 (IC 95 p. 100 : 0,18-0,45) ; il est dix fois plus faible après une exposition cutanéomuqueuse. Treize cas de séroconversions documentées et 32 infections présumées

ont été recensés en France au 31 décembre 2004 par l'InVS [15]. Les séroconversions documentées sont toutes consécutives à des piqûres avec une aiguille creuse de gros calibre contenant du sang.

Virus de l'hépatite B

Les contaminations professionnelles par le VHB sont actuellement exceptionnelles en France grâce à la vaccination obligatoire des personnels de santé, mais les expositions au VHB ne faisaient pas l'objet d'une surveillance spécifique par l'InVS jusqu'en 2005. Le taux

Accompagnement de la personne exposée et prévention des accidents ultérieurs

La demande de prise en charge procède d'une démarche positive qui justifie les actions suivantes :

- fournir un accueil de qualité, non jugeant et non stigmatisant de la personne consultant dans le cadre du dispositif, comportant une information précise sur le dispositif et son déroulement ;
- être attentif à l'état émotionnel et psychique de la personne exposée et, éventuellement, lui proposer une consultation psychologique ou psychiatrique si nécessaire ;
- mettre en place, dans les services d'accueil, un dispositif d'éducation thérapeutique (consultation de soutien et d'accompagnement, *counseling*...) dès l'initiation du traitement ;
- donner précisément, dès la première consultation, les rendez-vous de suivi en s'adaptant au mode de vie de la personne ;
- informer sur les relais extrahospitaliers disponibles pouvant soutenir et accompagner la personne exposée (dont Sida Info Service) et sur les lieux donnant accès aux outils de prévention (préservatif féminin, masculin, gel lubrifiant, stéribox, kit-sniff...) ;
- prévoir le même accompagnement dans le dispositif pour les autres risques à prendre en compte (hépatites, IST, grossesse...) ;
- au cours de la prise en charge de la personne exposée, ne pas oublier de faire le point sur ses pratiques à risque d'afin d'améliorer ses stratégies de prévention.

Synthèse de l'avis CSHPF relatif à la prévention de la transmission du VIH aux patients par les professionnels de santé (séance du 17 juin 2005)⁽¹⁾

- Pas de dépistage obligatoire des patients, qui apporterait une fausse sécurité.
- Dépistage volontaire du VIH chez les soignants, en particulier chez ceux pratiquant des gestes à risque d'AES et de recontact.
- Pas d'exclusion systématique des soins des personnels sur le seul critère de leur séropositivité pour le VIH.
- Possibilité de continuer à pratiquer des actes invasifs à condition de présenter un état clinique satisfaisant ainsi qu'une charge virale indétectable depuis au moins 3 mois.
- Indications à débuter un traitement antirétroviral plus précoce chez les soignants que dans la population non soignante porteuse du VIH, en tenant compte essentiellement du niveau de la charge virale plasmatique.
- Information a priori des patients de la séropositivité du soignant non recommandée, sauf dans des situations particulières : par exemple, un saignement important du praticien au cours d'une intervention), afin de faire bénéficier le patient d'un suivi et, éventuellement, d'un traitement précoce antirétroviral.

(<http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/cs231.htm>)

Tableau 16-I Prévention des risques d'accident exposant au sang (AIII) : précautions standard

Pratiques	Indications
Lavage et/ou désinfection (solutions hydro-alcooliques) des mains	Systématiquement entre l'examen de deux patients, entre deux activités Immédiatement en cas de contact avec des liquides potentiellement contaminants
Port de gants (les gants doivent être changés entre deux patients, deux activités)	Si risque de contact avec du sang, ou tout autre produit d'origine humaine, les muqueuses ou la peau lésée du patient, notamment à l'occasion de soins à risque de piqûre et lors de la manipulation de tubes de prélèvements biologiques, linge et matériels souillés... Systématiquement lors des soins, lorsque les mains du soignant comportent des lésions
Port de lunettes, masques ± surblouses	Si les soins ou manipulations exposent à un risque de projection ou d'aérosolisation de sang, ou de tout autre produit d'origine humaine (intubation, aspiration, endoscopie, actes opératoires, autopsie...)
Matériel souillé	Matériel piquant/tranchant à usage unique : ne pas recapuchonner les aiguilles, ne pas les désadapter à la main, déposer immédiatement après usage, sans manipulation, dans un conteneur adapté, situé au plus près du soin et dont le niveau maximal de remplissage est vérifié Matériel réutilisable : manipuler avec précautions ce matériel souillé par du sang ou tout autre produit d'origine humaine
Surfaces souillées	Nettoyer, puis désinfecter avec de l'eau de Javel à 9° fraîchement diluée au 1/5 ^e (ou tout autre désinfectant approprié) les surfaces souillées par des projections de sang ou tout autre produit d'origine humaine
Transport du linge et des matériels souillés	Le linge et les instruments souillés par du sang ou tout autre produit d'origine humaine doivent être évacués du service dans un emballage fermé étanche
Au laboratoire	Les précautions déjà citées doivent être prises systématiquement pour tous les prélèvements (l'identification de prélèvements « à risque » est une mesure qui peut être dangereuse, car apportant une fausse sécurité) ; ceux-ci doivent être transportés dans des tubes ou flacons hermétiques, sous emballage étanche Ne jamais pipeter « à la bouche », port de gants
Au bloc opératoire	Changer régulièrement de gants ; porter deux paires de gants, notamment pour l'opérateur principal, lors de la suture des plans pariétaux Porter des masques à visière ou des lunettes de protection Utiliser des techniques opératoires limitant les risques (coordination, protection de la main controlatérale, aiguilles à bout mousse quand c'est possible...)

de transmissions après piqûres varie de 6 à 45 p. 100 selon la présence ou non de l'antigène HBe chez le patient source.

Virus de l'hépatite C

Le risque de séroconversion se situe entre 0,3 et 10 p. 100 selon les études. Cinquante-quatre cas de séroconversions documentées ont été recensés en France au 31 décembre 2004 par l'InVS. On retrouve les mêmes facteurs de risque que pour le VIH, mais quelques séroconversions VHC sont survenues avec des aiguilles pleines ou de petit calibre [16, 17].

Risques de transmission de soignant à patient

Des cas de transmission du VIH, du VHC ou du VHB d'un personnel de santé infecté à un patient ont été rapportés dans la littérature. La plupart de ces transmissions sont survenues durant des interventions chirurgicales, obstétricales ou dentaires. Les cas les plus nombreux et les plus anciens concernent le VHB. Seulement quatre cas de transmission du VIH de soignant à patient ont été rapportés, dont trois sont publiés.

Les CDC estiment entre 0,12 et 1,2 p. 100 la probabilité qu'un chirurgien infecté par le VIH transmette le virus à l'un de ses patients au cours d'une année (500 interventions par an) et entre 0,8 et 8,1 p. 100 pour 7 ans d'activité, mais ces estimations ne prennent pas en compte le niveau de la charge virale plasmatique, ni l'impact éventuel des traitements antirétroviraux [18].

Autres professions

Si les professionnels de santé sont les plus exposés au risque d'exposition virale, d'autres professions sont confrontées à des accidents, mais avec un risque très faible de contamination par le VIH : personnels de secours et de sécurité (policiers, ambulanciers, secouristes, personnel pénitentiaire), personnels en charge du ramassage, du traitement et de la récupération des déchets.

EXPOSITIONS NON PROFESSIONNELLES AUX VIH, VHC ET VHB

D'autres situations exposent à un risque de contamination par le VIH, avec un niveau de risque assez proche de celui des expositions professionnelles.

Transmission sexuelle

Dans le cadre d'une exposition sexuelle, le risque de transmission du VIH est compris entre 0,04 p. 100 après un rapport oral (fellation réceptive) et 0,82 p. 100 après un rapport anal réceptif entre hommes (pénétration par un partenaire VIH+). Le risque de transmission lors d'un rapport vaginal est intermédiaire, de l'ordre de 0,1 p. 100, les femmes ayant un risque d'être contaminées plus élevé que les hommes.

Certains facteurs augmentent le risque de transmission par un rapport sexuel, le plus important étant l'« infectiosité » évaluée par la charge virale des sécrétions génitales, qui est globalement corrélée à la charge virale plasmatique. Du fait de l'importance de la virémie, la primo-infection est une période à haut risque de transmission, augmenté d'un facteur 20 par rapport à un patient asymptomatique en phase chronique [2].

Une infection et/ou une lésion génitale chez le partenaire infecté augmente la quantité de virus dans les sécrétions génitales, et donc sa contagiosité, particulièrement chez l'homme. Parallèlement, les infections sexuellement transmissibles chez la personne exposée augmentent sa sensibilité au VIH par divers mécanismes (ulcères génitaux, inflammation locale, augmentation du pH des sécrétions vaginales). Chez la femme, l'ectropion du col de l'utérus, les menstruations ou des saignements au cours des rapports sexuels sont aussi des facteurs augmentant la sensibilité à l'infection par le VIH.

À l'inverse, le fait que le partenaire infecté soit sous traitement antirétroviral diminue le risque de transmission, sans qu'il soit possible de déterminer de valeur seuil de la charge virale sous laquelle le risque n'existe plus (le virus reste détectable dans le tractus génital chez 10 à

20 p. 100 des hommes ayant une charge virale plasmatique indétectable). La circoncision diminuerait des deux tiers le risque d'infection des hommes.

La transmission sexuelle du VHB est plus élevée que celle du VIH, mais il n'existe pas de données précises permettant d'estimer le taux de transmission. À l'inverse, le risque de transmission sexuelle du VHC est beaucoup moins important, comme en témoignent les études de prévalence de l'infection par le VHC chez les partenaires stables des sujets infectés. Ce risque est néanmoins significatif en cas de relations sanguines et traumatiques, comme cela a été montré récemment chez les homosexuels en France et en Europe [19].

Toxicomanie intraveineuse

Le risque de contamination par le VIH en cas de partage de matériels d'injection (seringue et/ou aiguille) chez les usagers de drogues a été évalué à 0,67 p. 100. Le risque en cas de partage du produit ou du reste du matériel d'injection (cuillère, eau de rinçage, coton...) n'a pas été évalué, mais semble plus faible. Les facteurs augmentant le risque de transmission sont, notamment, le caractère immédiat du partage (par rapport à un partage différé) et le cadre collectif. À l'inverse, les facteurs diminuant le risque sont le nettoyage du matériel avec, par ordre d'efficacité, l'alcool à 70°, l'eau de Javel et enfin le simple usage de l'eau. La transmission du VHC est plus fréquente et persiste chez les usagers de drogues dans des pratiques de partage de matériels impliqués dans l'administration des produits par voie veineuse ou nasale.

Autres situations à risque potentiel d'exposition au VIH

Aucune transmission du VIH n'a été publiée après une piqûre par une seringue abandonnée. Le risque de contamination est beaucoup plus faible qu'après une exposition professionnelle, en raison du calibre souvent faible de l'aiguille et parce que le sang souvent coagulé obture la lumière de l'aiguille.

Les contacts ou projections de sang sur une peau lésée ou sur une muqueuse, souvent observés dans un contexte non professionnel lors de bagarres, représentent un risque de contamination très faible par le VIH. Dans ces situations, bien qu'il n'existe pas de données publiées chiffrées, il semble que les virus VHC et VHB, plus résistants, représentent un risque plus élevé.

PROPHYLAXIE POST-EXPOSITION : ÉTAT DES LIEUX EN FRANCE

Alors que la prévention et le traitement post-exposition des AES sont bien connus des soignants et font l'objet de nombreuses actions en milieu hospitalier par l'intermédiaire de la médecine du travail et des comités de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN), la possibilité d'un TPE en urgence après un rapport sexuel non protégé ou la rupture du préservatif est mal connue de la population générale. La notoriété du dispositif est meilleure chez les homosexuels, dont 10 p. 100 déclarent avoir déjà eu recours à une consultation. Parmi les personnes vivant avec le VIH en 2003 (enquête VESPA), 66 p. 100 connaissaient l'existence du TPE. Il est plus connu chez les homosexuels séropositifs (81 p. 100) que chez les migrants hommes (36 p. 100) et femmes (37 p. 100). Le niveau de connaissances est intermédiaire chez les hétérosexuels (63 p. 100 chez les hommes et 66 p. 100 chez les femmes). La connaissance du TPE est meilleure quand les personnes séropositives déclarent avoir un partenaire stable séronégatif (71 p. 100). En 2003, les consultations pour TPE

ont le plus souvent eu lieu après une exposition sexuelle (66 p. 100), puis après une exposition professionnelle chez des personnels de santé (22 p. 100) [20].

Parmi les expositions sexuelles, environ un tiers faisait suite à des rapports homosexuels et deux tiers à des rapports hétérosexuels. Le partenaire source était séropositif connu dans 22 p. 100 des cas. Presque la moitié des consultations chez les femmes faisaient suite à un viol. Les consultations après partage de matériels d'injections ne représentaient que 0,6 p. 100 du total des consultations.

Le délai médian de consultation après l'exposition sexuelle était de 16 heures, et seuls 17 p. 100 des sujets consultaient dans les quatre premières heures, 34 p. 100 consultant plus de 24 heures après le rapport à risque.

Entre 2000 et 2003, la fréquence de prescription d'un TPE a été élevée (64 p. 100) [21], dont 85 p. 100 après une exposition sexuelle, avec une augmentation entre 2000 et 2003 (de 83 à 88 p. 100). Elle était plus faible dans les suites d'expositions professionnelles chez des soignants (35 p. 100). Elle était globalement plus élevée quand la consultation était réalisée par un urgentiste que par un médecin référent (73 versus 66 p. 100, $p < 10^{-4}$). Dans le cadre de l'évaluation nationale, le suivi thérapeutique à un mois n'était disponible que pour 42 p. 100 des personnes mises sous TPE. Il en est de même pour le suivi sérologique entre 3 et 6 mois, qui n'était disponible que pour 22 p. 100 des personnes exposées dans le cadre de l'évaluation nationale. Même en cas de viol, la réalisation d'un suivi approprié était difficile, comme l'ont montré les expériences de l'hôpital Raymond-Poincaré (26 p. 100 de victimes testées à 3 mois) ou de l'unité médicojudiciaire du centre hospitalier intercommunal de Créteil.

LE DISPOSITIF DE PRISE EN CHARGE ET SON OPTIMISATION

La circulaire DGS/DHOS/DRT/DSS/SD6 A n° 2003-165 du 2 avril 2003 a pris en compte les données fournies par l'évaluation de l'InVS portant sur la période 2000-2002. Elle a insisté sur la nécessité d'améliorer le dispositif de prise en charge, de mieux déterminer les indications du traitement, tout en prévenant la survenue d'effets indésirables graves par un meilleur choix des médicaments, et de mettre à profit la prise en charge instituée à cette occasion pour rétablir ou renforcer les conduites préventives [2, 3].

Le dispositif repose, aux heures ouvrables, 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) et, aux heures non ouvrables, sur les services des urgences. Il est également prévu que les urgentistes puissent, dans les décisions difficiles (évaluation du risque ou choix des molécules si le sujet source est déjà traité), solliciter un avis téléphonique auprès d'un médecin référent. La circulaire de 2003 a confirmé la gratuité (prise en charge à 100 p. 100 par l'Assurance maladie) des médicaments antirétroviraux, mais aucune mention n'est faite du remboursement des frais des consultations spécialisées et des frais de laboratoire, dont le coût total peut être important. En outre, la facturation peut générer une rupture de la confidentialité.

Les CLIN doivent être impliqués dans la prise en charge et la prévention des accidents professionnels. Les médecins des UCSA (prisons), des établissements psychiatriques et des urgences médicojudiciaires devraient également être informés de la conduite à tenir en cas d'exposition à un risque. Le dispositif a prévu une prescription initiale dans le cadre de l'urgence, et une réévaluation du bien-fondé de celle-ci dans les 48-96 heures par un médecin référent pour la prophylaxie du VIH, le plus souvent dans un service prenant en charge les patients infectés par le VIH. La circulaire de 2003 a aussi considéré la prise en charge du risque de transmission par le VHB et le VHC. Certains éléments sont indispensables à un bon fonctionnement du dispositif :

- une évaluation locale du dispositif hospitalier est nécessaire. Elle pourrait s'inscrire dans les missions de la COREVIH (anciens CISIH) ;
- la mise à disposition de tests sérologiques rapides dans les laboratoires des hôpitaux disposant d'un service d'accueil des urgences paraît indissociable d'une stratégie de qualité de la prescription [22] ;
- la rédaction de procédures écrites, diffusées aux différents personnels, est essentielle. Ces procédures 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. Elles doivent être disponibles dans tous les lieux de travail des personnes exposées (urgences, consultations, centres de dépistage, planning familial, médecine du travail). La personne exposée doit quitter la consultation initiale avec un rendez-vous pré-établi dans le service de suivi. La coordination du dispositif par un groupe pluri-disciplinaire (médecin référent, urgentiste, pharmacien, assistante sociale, psychologue, médecin du travail) est nécessaire pour fixer des objectifs et adapter l'organisation et les moyens à l'évaluation locale ;
- lorsqu'une consultation de dépistage existe dans l'hôpital, son rôle dans la prise en charge initiale des expositions sexuelles et dans le suivi doit être souligné, compte tenu de l'expertise des CDAG dans les stratégies de prévention et de gestion du risque d'exposition sexuelle ;
- le rôle des services d'urgences doit être facilité. Des formations spécifiques sont indispensables afin d'assurer un accueil de qualité et une prise en charge globale optimale, qui doit être assurée par un senior. Le degré de priorité doit être défini au préalable, en fonction de l'indication éventuelle d'un traitement, selon le délai entre l'exposition et la consultation. Les conditions de consultation, le respect de la confidentialité et la nécessaire empathie des soignants doivent être rappelés ;
- 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 ;
- de même, il faut insister sur la prise en charge globale du patient, sur le *counseling*, la prise en charge psychologique et sociale et celle des autres infections sexuellement transmissibles. Il a été montré que, pour des personnes à risque élevé, des entretiens répétés et plus ciblés sur les comportements sexuels à risque avaient un impact sur le taux ultérieur de contamination (BIIb) ;
- les campagnes d'information devraient insister sur l'intérêt de faire venir les deux partenaires dans les suites d'un rapport non protégé pour éviter des traitements non justifiés ;
- les procédures doivent prévoir la continuité des soins (information du médecin traitant avec accord du patient), l'information de la médecine du travail en cas d'accident professionnel, la gestion et la traçabilité des effets indésirables ;
- la possibilité d'impliquer des structures extrahospitalières telles que les CDAG et la médecine de ville, pour accélérer la prise en charge et simplifier l'accès au dispositif, mériterait d'être discutée.

INDICATIONS, CHOIX DU TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL ET PRISE EN CHARGE

Lorsqu'une prophylaxie est indiquée, la prescription d'une trithérapie antirétrovirale est souhaitable. Cependant, des échecs ont été recensés. Il faut avertir la personne exposée que la prophylaxie antirétrovirale, même administrée dans les suites immédiates d'une exposition, est susceptible de réduire le risque de séroconversion, sans toutefois totalement le supprimer (CIII).

Information de la personne exposée

Les risques infectieux, les modalités de la prophylaxie post-exposition au VIH, les incertitudes sur son efficacité et les effets indésirables possibles seront clairement détaillés à l'aide de fiches d'information qui seront remises à la personne exposée.

Il convient d'expliquer et de prescrire une contraception mécanique (préservatifs) pendant 3 mois (ou 4 mois en cas de traitement) et d'indiquer aux personnes ayant présenté un AES qu'elles doivent s'exclure du don du sang pendant la même durée.

Évaluation du risque de transmission

Pour les personnels de santé

Il convient de déterminer l'heure de la blessure, la profondeur de celle-ci et le type de matériel en cause. Le risque est élevé en cas d'aiguille de prélèvement veineux ou artériel contenant du sang. Le risque est moindre si l'accident implique une aiguille préalablement utilisée pour une injection sous-cutanée ou intramusculaire, ou une aiguille pleine (aiguille à suture...) ou une piqûre au travers de gants. De plus, le risque est encore moindre en cas de projection cutanéomuqueuse.

En cas d'exposition sexuelle

Il convient de déterminer l'heure et la nature du rapport à risque. On recherche des facteurs augmentant le risque de contamination : infection génitale, lésion génitale, ulcéractions, rapport sexuel pendant les règles, saignement au cours des rapports, nombre de rapports, partenaire appartenant à un groupe à risque.

En cas de partage de matériel d'injection

Il convient de déterminer l'heure du partage, le type de matériel en cause et l'ordre dans lequel les différents usagers se sont injectés le produit.

Statut sérologique du patient source, du partenaire ou de l'agresseur en cas de rapport sexuel, des autres usagers en cas de partage de matériel d'injection

Il est essentiel d'essayer d'obtenir des informations concernant le statut sérologique VIH du sujet source et, en cas de positivité, le stade clinique, les traitements antérieurs et en cours, le taux de lymphocytes CD4 et la charge virale de VIH.

Si le statut sérologique n'est pas connu, il faut demander en urgence une sérologie VIH à la personne source avec son accord (sauf dans les cas où le consentement ne peut être exprimé). Si le statut sérologique de la personne source reste inconnu ou si celle-ci n'est pas identifiée (AES avec une aiguille ou une seringue « perdue », patient source absent, refus du test diagnostique...), il incombe au médecin référent de déterminer, au cas par cas, si la personne exposée doit ou non bénéficier d'un TPE.

Décision de mise en route d'un traitement post-exposition (Tableau 16-II)

L'indication du traitement est posée en prenant en compte le bénéfice lié à la possibilité d'une réduction du risque de transmission du VIH et le risque d'effets indésirables graves liés au traitement. Le TPE doit être réservé aux situations à risque identifiable de transmission du VIH.

Le choix du TPE (molécules utilisées et nombre de prises, modalités de leur conservation, effets indésirables potentiels) peut être modulé selon les conditions de vie de la personne exposée.

Tableau 16-II Indications de la prophylaxie post-exposition vis-à-vis du VIH

Risque et nature de l'exposition Accidents exposant au sang	Patient source	
	Infecté par le VIH	De sérologie inconnue
Important : – piqûre profonde, aiguille creuse, dispositif intravasculaire (artériel ou veineux)	Prophylaxie recommandée	Prophylaxie recommandée uniquement si personne source ou situation reconnue à risque ⁽¹⁾
Intermédiaire : – coupure avec bistouri – piqûre avec aiguille IM ou SC – piqûre avec aiguille pleine – exposition cutanéomuqueuse avec temps de contact supérieur à 15 minutes	Prophylaxie recommandée	Prophylaxie non recommandée
Minime : – autres cas – morsures ou griffures	Prophylaxie non recommandée	Prophylaxie non recommandée
Expositions sexuelles		
Rapports anaux	Prophylaxie recommandée	Prophylaxie recommandée uniquement si personne source ou situation reconnue à risque ⁽¹⁾
Rapports vaginaux	Prophylaxie recommandée	Prophylaxie recommandée uniquement si personne source ou situation reconnue à risque ⁽¹⁾
Fellation réceptive avec éjaculation	Prophylaxie recommandée	Prophylaxie non recommandée
Expositions chez les usagers de drogues		
Important : – partage de l'aiguille, de la seringue et/ou de la préparation	Prophylaxie recommandée	Prophylaxie recommandée
Intermédiaire : – partage du récipient, de la cuillère, du filtre ou de l'eau de rinçage	Prophylaxie recommandée	Prophylaxie non recommandée

(1) Notion de personne source à risque : usager de drogues par voie intraveineuse ; homme homosexuel et/ou bisexuel ; personne ayant des rapports sexuels non protégés ou rupture de préservatifs avec des personnes au statut sérologique inconnu et appartenant à un groupe dans lequel la prévalence de l'infection est supérieure à 1 p. 100. Notion de situation à risque : prise de substances psychoactives ; partenaires sexuels multiples. *Dans les autres cas d'exposition, les experts considèrent que le rapport bénéfices/risques d'un TPE est insuffisant.*

Modalités de prescription de la prophylaxie et choix du traitement

Lorsque la mise en route d'une prophylaxie antirétrovirale est décidée par le médecin référent VIH ou, en son absence, par le médecin urgentiste, elle doit être débutée le plus rapide-

ment possible (au mieux dans les quatre heures qui suivent l'exposition, au plus tard jusqu'à 48 heures). Ainsi la prophylaxie doit-elle être accessible dans chaque service d'urgences, avec idéalement cinq antirétroviraux disponibles en quantité suffisante pour 72 heures (dont trois INTI et deux IP). Il est conseillé de prévoir des trousseaux d'urgence si la dispensation des antirétroviraux n'est pas réalisée 24 heures sur 24 sur le site de prise en charge. La tolérance des molécules peut être très différente chez les sujets sains de celle des patients infectés par le VIH et occasionner des effets indésirables inattendus dans leur fréquence et dans leur nature.

Le TPE doit préférentiellement consister en une trithérapie (généralement deux INTI et un IP) ; une bithérapie par deux INTI ne sera prescrite que s'il existe un risque important de mauvaise observance d'une trithérapie souvent plus difficile à supporter.

Les INTI recommandés sont les suivants : zidovudine, lamivudine, emtricitabine, stavudine et ténofovir. Particulièrement intéressante en raison de sa simplicité (2 comprimés par jour), l'association ténofovir + emtricitabine (Truvada[®]) peut maintenant être proposée (1 comprimé par jour).

Parmi les IP/r (fosamprénavir, lopinavir et saquinavir), le lopinavir/ritonavir (Kaletra[®], 3 capsules matin et soir) présente plusieurs avantages, dont la bonne expérience et la simplicité des prises qui sera encore améliorée par la nouvelle forme galénique attendue pour le deuxième semestre 2006. Le nelfinavir (Viracept[®]) ne devrait plus être prescrit en TPE (BII).

Du fait du risque de survenue d'effets indésirables graves, il est recommandé de ne pas utiliser les INNTI (soit la névirapine et l'efavirenz), l'abacavir, l'indinavir ou l'association didanosine + stavudine (Ala).

Peu de données sont disponibles sur la tolérance des TPE ; il est possible qu'elle soit différente chez les sujets non infectés par rapport aux patients infectés. La tolérance de quatre associations d'antirétroviraux a été analysée dans ce cadre Combivir[®] + Viracept[®], Combivir[®] + Kaletra[®], Combivir[®] + Viread[®], Epivir[®] + Viread[®] + Reyataz[®] potentialisé par Norvir[®]. La fréquence des effets indésirables et celle des arrêts de traitement pour intolérance étaient significativement plus élevées chez les patients recevant le nelfinavir que chez ceux recevant les autres molécules, équivalentes en termes de tolérance. La mauvaise tolérance hématologique du Combivir[®] doit par ailleurs être soulignée [23, 24]. L'utilisation des associations Truvada[®] + IP/r ou Combivir[®] + IP/r peut donc être recommandée en première intention. Ces associations devraient être incluses dans les trousseaux prévus à cet effet (BIIb).

En cas de patient source connu et infecté par le VIH, le choix du traitement antirétroviral se fera au cas par cas. Un recours au médecin référent VIH s'impose alors d'emblée : le TPE de la personne exposée sera, dans la mesure du possible, adapté à l'historique des traitements antirétroviraux reçus par le patient source. On s'aidera si nécessaire des tests génotypiques de résistance antérieurs, si le patient source est porteur d'un virus muté, ou ce test sera éventuellement demandé en urgence s'il n'est pas disponible dans le dossier ; cela pourra permettre de corriger la prescription initiale après quelques jours. On peut éventuellement utiliser le traitement habituel du patient source si celui-ci est en succès virologique. Cette alternative doit être envisagée en amont de l'accident lors d'un entretien entre le patient source potentiel, son médecin et son partenaire séronégatif. Une telle automédication doit être limitée aux quelques prises initiales, avant la consultation auprès d'un médecin référent (CIII).

D'autres situations importantes à prendre en compte dans la prise en charge thérapeutique nécessitent un avis spécialisé : grossesse, prise de traitements connus pour interagir avec les antirétroviraux (contraceptifs oraux, antimigraineux, anti-épileptiques, antivitamines K, benzodiazépines, traitement de substitution...).

Le TPE est initialement prescrit pour une durée de 48 à 96 heures, à l'issue desquelles le patient doit être revu par un médecin référent VIH. Ce dernier pourra être amené à modifier le schéma thérapeutique (passage à une bithérapie), voire à l'interrompre selon le contexte : résultat négatif de la sérologie du VIH du patient source, réévaluation du risque, mauvaise tolérance. S'il décide la poursuite du traitement, le médecin référent reconduira la prescription pour une durée totale de 28 jours. Une prescription fractionnée (8-14 jours)

permet de vérifier la tolérance du traitement et de renouveler les conseils préventifs, en sachant que le déconditionnement des boîtes n'est pas toujours possible.

SUIVI APRÈS UN ACCIDENT D'EXPOSITION (AIII) (Tableau 16-III)

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. On recherchera tout particulièrement les signes cliniques d'une primo-infection VIH.

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

Tableau 16-III Suivi biologique de la personne exposée aux VIH, VHC et VHB (circulaire 2003)

	AES traité	AES non traité	Exposition sexuelle traitée	Exposition sexuelle non traitée
J0	NFS, ALAT, amylase, créatinine, test de grossesse Sérologies VIH, VHC, anticorps anti-HBs si vacciné sans taux connu	Sérologie VIH Sérologie VHC + ALAT Anticorps anti-HBs si vacciné sans taux connu	NFS, ALAT, amylase, test de grossesse Sérologie VIH, anticorps anti-HBs ou dépistage par anti-HBc, TPHA, VDRL	Sérologie VIH, anticorps anti-HBs si vacciné sans taux connu ou dépistage par anti-HBc, TPHA VDRL
J15	NFS, ALAT, créatinine si ténofovir, PCR VHC si PCR positive chez le sujet source	PCR VHC si PCR positive chez le sujet source	NFS, ALAT, créatinine si ténofovir	Pas de bilan biologique
J30	NFS, ALAT, sérologie VHC si risque VHC	Sérologie VIH, ALAT + sérologie VHC	NFS, ALAT, TPHA/VDRL selon le risque	Sérologie VIH, TPHA/VDRL selon le risque
M2	Sérologie VIH	Pas de bilan biologique	Sérologie VIH	Pas de bilan biologique
M3	Pas de bilan biologique	Sérologie VIH Sérologie VHC et ALAT	Pas de bilan biologique	Sérologie VIH, anti-HBc si non-répondeur ou non-vacciné
M4	Sérologie VIH Sérologie VHC et ALAT si risque de VHC	Pas de bilan biologique	Sérologie VIH, anti-HBs ou anti-HBc	
M6	Sérologie VHC et ALAT, anti-HBc si non-répondeur ou non-vacciné	Sérologie VHC et ALAT Anti-HBc si non-répondeur ou non-vacciné		

N.B. : 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.

devra respecter la confidentialité tant pour le soignant que pour le patient. Elle devrait être réalisée par le médecin du travail pour les accidents professionnels et en consultation de médecine pour les expositions non professionnelles.

Dans le contexte d'accident du travail

- Pour le VIH, si le patient source est séronégatif pour le VIH, il est inutile d'effectuer une surveillance, sauf en cas de risque de primo-infection chez la personne source.

Si le patient source est séropositif ou de statut inconnu, une surveillance sérologique jusqu'au 6^e mois est exigée pour l'indemnisation d'une éventuelle séroconversion [25]. Cependant, compte tenu de la performance des tests sérologiques actuels, le groupe d'experts recommande de ne pas poursuivre le suivi au-delà du 4^e ou du 3^e mois, selon qu'un traitement a été instauré ou non.

• En ce qui concerne le VHC, le suivi sera effectué si le patient source est infecté par le VHC ou si son statut sérologique VHC est inconnu. Il n'existe pas de traitement post-exposition au VHC efficace. L'important est de dépister rapidement une éventuelle séroconversion qui serait une indication à un traitement anti-VHC [26].

• En ce qui concerne le VHB, il n'y a aucun suivi nécessaire, quel que soit le statut du malade source, car la plupart des personnels de santé sont vaccinés et répondeurs à la vaccination (anticorps anti-HBs $\geq 10 \text{ mUI/ml}$). Une sérovaccination par immunoglobulines anti-HBs et une injection d'une dose de vaccin doivent, en revanche, être proposées dans les 72 heures aux patients non vaccinés et aux patients vaccinés non répondeurs.

Dans le contexte d'exposition sexuelle

Le suivi VIH est poursuivi 4 ou 3 mois selon qu'il y a eu traitement ou non. Il n'est pas recommandé de faire un suivi VHC sauf en cas de contact traumatique et/ou sanguin. Le risque pour le 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) en cas de contact VHB documenté.

CAS PARTICULIER DE L'ENFANT

Les blessures accidentelles avec des seringues trouvées dans les lieux publics sont un motif fréquent de consultation aux urgences pédiatriques. Bien qu'aucun cas de contamination n'ait été rapporté à ce jour par cette voie, le risque ne peut être considéré comme totalement nul. La prescription des antirétroviraux ne peut être calquée sur celle de l'adulte car certaines molécules (le ténofovir notamment) n'ont pas encore d'AMM pédiatrique. Enfin, les difficultés à faire prendre une trithérapie avec un IP sous sa forme actuelle (qu'il s'agisse du nelfinavir ou du lopinavir/r) pendant quatre semaines sont réelles et contrastent avec le risque potentiel extrêmement faible. Dans ce contexte, une gradation du risque est proposée et la trithérapie complète durant quatre semaines n'est prescrite qu'en présence d'un risque considéré comme élevé (BIII) : piqûre profonde avec aiguille creuse ou, surtout, aspect récent de la seringue retrouvée avec traces de sang. Dans les autres cas, on optera pour une bithérapie (BIII). En l'absence d'effraction cutanée, en cas d'érosion épidermique simple sans saignement, d'effraction sous-cutanée avec aiguille pleine ou lame de rasoir, une abstention thérapeutique peut être proposée. Le suivi du traitement et la procédure diagnostique sont identiques à ceux proposés aux adultes.

Le risque d'infection d'un enfant après une agression sexuelle est, en revanche, bien identifié. Une trithérapie durant quatre semaines doit être proposée. Ce n'est qu'en cas de

réelle impossibilité de prise de cette trithérapie qu'une bithérapie sera proposée, faute de mieux. Les doses des médicaments pour l'enfant sont détaillées dans le chapitre 7. Un kit d'antirétroviraux doit être disponible dans les services d'urgences pédiatriques. Les autres mesures de prise en charge d'un enfant victime d'abus sexuel ne doivent pas être omises (dépistage des IST, contraception éventuelle, suivi psychologique et médicojudiciaire).

Points forts

- L'efficacité préventive du traitement post-exposition au VIH (TPE) est conditionnée par la précocité et l'adaptation du traitement au profil de résistance du virus du patient source. Des échecs ont cependant été documentés.
- La prévention et la prise en charge des accidents d'exposition chez les professionnels de santé sont bien organisées et ont donné des résultats positifs. En revanche, la connaissance du dispositif est insuffisante chez les patients infectés par le VIH et chez leurs partenaires, ainsi que dans la population générale.

Le groupe d'experts recommande :

- de limiter la prescription d'antirétroviraux dans le cadre du TPE aux situations où le risque est patent (voir Tableau 16-II) (BIII) ;
- de rechercher activement le statut sérologique VIH de la personne source, à l'aide des tests rapides anti-VIH (BIII) ;
- de disposer de trousseaux d'antirétroviraux au sein des services d'urgence afin de favoriser un traitement le plus précoce possible (BIII) ;
- de faire réévaluer l'indication du traitement et le schéma prescrit, après 72 à 96 heures, par un médecin spécialiste du VIH (CIII) ;
- de traiter par une trithérapie comportant deux INTI et un IP/r, pour une durée totale de 28 jours (BIII). Un test génotypique de résistance sera réalisé en urgence, si la personne source est en échec thérapeutique, afin de pouvoir adapter le traitement initialement prescrit à la personne exposée (BIII) ;
- de poursuivre le suivi sérologique VIH jusqu'à 4 mois en cas de traitement et jusqu'à 3 mois en l'absence de traitement (AIII). La prise en compte des autres risques vitaux, VHB et VHC, et des autres IST ne doit pas être négligée ;
- aux COREVIH, d'organiser la mise en place et l'évaluation du dispositif de prévention et de prise en charge des accidents d'exposition (CIII).

BIBLIOGRAPHIE

1. CARDO D, CULVER D, CIESIELSKI C et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure to HIV-infected blood : public health implications. N Engl J Med, 1997, 337 : 1485-1490.
2. Circulaire DGS/DH/DRT/DSS n° 98/228 du 9 avril 1998 relative aux recommandations de mise en œuvre d'un traitement antirétroviral après exposition au risque de transmission du VIH.
3. Circulaire DGS/DHOS/DRT/DSS/SD6A n° 2003-165 du 2 avril 2003 relative aux recommandations de mise en œuvre d'un traitement antirétroviral après exposition au risque de transmission du VIH.

4. LE GRAND R, VASLIN B, LARGHERO J et al. Post-exposure prophylaxis with highly active antiretroviral therapy could not protect macaques from infection with SIV/HIV chimera. AIDS, 2000, 14 : 1864-1866.
5. TSAI CC, FOLLIS KE, SABO A et al. Prevention of SIV infection in macaques by (R)-9-(2-phosphonymethoxypropyl) adenine (PMPA). Science, 1995, 17 : 1197-1199.
6. TSAI CC, EMAU P, FOLLIS KE et al. Effectiveness of post inoculation (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine treatment for prevention of persistent simian immunodeficiency virus SIV infection depends critically on timing of initiation and duration of treatment. J Virol, 1998, 72 : 4265-4273.
7. OTTEN RA, SMITH DK, ADAMS DR. Efficacy of post exposure prophylaxis after intravaginal exposure of pig tailed macaques to a human derived retrovirus (HIV-2). J Virol, 2000, 74 : 9771-9775.
8. HAWKINS D, ASBOE D, BARLOW K et al. Seroconversion to HIV-1 following a needlestick injury despite combination post-exposure prophylaxis. I Infect, 2001, 43 : 12-16.
9. BELTRAMI E, CHI-CHENG L, NICOLAS DE LA TORRE B et al. Transmission of drug-resistant HIV after an occupational exposure despite post-exposure prophylaxis with a combination drug regimen. Infect Control Hosp Epidemiol, 2002, 23 : 345-348.
10. ROLAND ME, NEILANDS TB, KRONE MR et al. Seroconversion following nonoccupational postexposure prophylaxis against HIV. CID, 2005, 41 : 1507-1513.
11. Les accidents d'exposition au sang. Numéro spécial. Hygiènes, 2003, XI (2) : 200.
12. RAISIN. Surveillance des accidents exposant au sang dans les établissements de santé français (<http://www.invs.sante.fr/raisin/>).
13. JOHANET H, BOUVET E. Connaissance du risque et attitude en cas d'exposition au sang au bloc opératoire : résultat d'une enquête nationale. Ann Chirur, 2003, 128 : 407-417.
14. LAMONTAGNE F, ABITEBOUL D, LOLOM I et al. Impact of prevention policy on needlestick injuries among nursing staff : role of safety devices. Results of a prospective multicentric study in a French hospital network. Infect Control Hosp Epidemiol., accepté pour publication 2006.
15. LOT F, MIGUERES B, ABITEBOUL D. Contaminations professionnelles par le VIH et le VHC chez le personnel de santé, France, situation au 31 décembre 2004. BEH, 2005, 23 : 115-116.
16. DE CARLI G, PURO V, IPPOLITO G. Studio Italiano Rischio Occupationale da HIV Group. Risk of hepatitis C virus transmission following percutaneous exposure in healthcare workers. Infection, 2003, 31 : 22-27.
17. YASDANPANAH Y, DE CARLI G, MIGUERES B et al. Risk factors of hepatitis C virus transmission to health care workers after occupational exposure : a European case-control study. CID, 2005, 41 : 1423-1430.
18. ASTAGNEAU P, LOT F, BOUVET E et al. Lookback investigation of patients potentially exposed to HIV type 1 after a nurse-to-patient ptransmission. Am J Infect Control, 2002, 30 : 242-245.
19. BOUVET E. Sexual practices and transmission of HAV and HCV. Eur Surveill, 2005, 10 : 74.
20. LOT F, LARSEN C, BASSELIER B et al. Évaluation nationale de la prise en charge thérapeutique des expositions au VIH : impact des recommandations d'avril 2003. BEH, 2004, 48 : 225-227.
21. LAPORTE A, JOURDAN N, BOUVET E et al. Post exposure prophylaxis after non-occupational HIV exposure :impact of recommandations on physicians' experiences and attitudes. AIDS, 2002, 16 : 397-405.
22. BOUVET E. Chimioprophylaxie post exposition en France. Presse Méd, 2002, 31 : 979-987.
23. RABAUD C, BEVILACQUA S, BEGUINOT I et al. Tolerability of post-exposure zidovudine + lamivudine + nelfinavir prophylaxis of HIV infection. CID, 2001, 32 : 1494-1495.
24. RABAUD C, BURTY C, GRANDIDIER M et al. Tolerability of post-exposure prophylaxis of HIV infection with the combination of zidovudine/lamivudine and lopinavir/ritonavir (Combivir® + Kaletra®). CID, 2005, 40 : 303-305.
25. Arrêté du 18 janvier 1993 fixant les modalités de suivi sérologique des personnes victimes d'accidents de travail entraînant un risque de contamination par le virus de l'immunodéficience humaine. J.O. du 20 janvier 1993 : 1008.
26. Circulaire DGS/DH/DRT n° 99/680 du 8 décembre 1999 relative aux recommandations à mettre en œuvre devant un risque de transmission du VHB et du VHC par le sang et les liquides biologiques.

Organisation des soins et infection par le VIH

Le dispositif de soins doit tenter de répondre aux nouveaux enjeux de l'épidémie de l'infection par le VIH/Sida en France. Ces enjeux se modifient au cours du temps de la même manière que l'environnement réglementaire évolue.

Une nouvelle loi de Santé publique ainsi que de nouvelles règles concernant les établissements de santé sont apparues depuis 2004, avec notamment les concepts de démocratie sanitaire, de nouvelles gouvernances, ainsi qu'un nouveau système de tarification. La dotation régionale des réseaux (DRDR) offre aujourd'hui la possibilité de valoriser l'implication des médecins de ville.

Le nouveau Code de la santé publique rend plus explicite encore le rôle des soignants et la responsabilité des établissements de santé dans l'éducation thérapeutique et dans la prévention. Enfin, notre dispositif de dépistage du VIH mérite d'être revu afin d'optimiser son utilisation dans la démarche de prévention et d'éviter, autant que faire se peut, le dépistage tardif.

Ces modifications dans l'organisation des soins nécessitent d'être précisées dans le rapport, afin de permettre leur appropriation par les acteurs de la lutte contre le Sida.

DÉPISTAGE DU VIH

Jusqu'à fin 2005, les consultations de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) étaient habilitées dans les établissements hospitaliers ou dans les dispensaires antivénériens en charge de la lutte contre les IST sous la responsabilité des départements. La loi du 13 août 2004, relative aux libertés et responsabilités locales, confie de nouveau à l'État la compétence de la lutte contre les IST (depuis le 1^{er} janvier 2006). Toutefois, les départements qui souhaitent poursuivre leur action en matière de lutte contre les IST peuvent le faire dans le cadre d'une convention avec l'État. Lorsque tel n'est pas le cas, les services de l'État ont en charge de réorganiser le dispositif des dispensaires antivénériens et des CDAG qui y sont rattachées en habitant des établissements ou organismes. Outre les hôpitaux, le décret du 19 décembre 2005⁽¹⁾ élargit aux centres de santé la possibilité d'exercer ces missions. Cette modification permet, d'une part, d'augmenter le nombre de structures susceptibles de réaliser ces activités et, d'autre part, de ne pas réduire l'offre de dépistage aux seuls sites hospitaliers.

Il existe actuellement 180 CDAG hospitalières financées par la dotation nationale de financement des missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation (MIGAC). Les 159 autres CDAG, qui sont extrahospitalières, sont prises en charge par les CPAM après convention avec la CRAM. La liste des consultations de dépistage par département est disponible sur le site de Sida Info Service.

(1) Décret n° 2005-1608 du 19 décembre 2005 relatif à l'habilitation des établissements et organismes pour les vaccinations et la lutte contre la tuberculose, la lèpre et les infections sexuellement transmissibles.

En France, le dépistage individuel est volontaire et doit faire l'objet d'un conseil pré- et post-test. Prescrit par un médecin, il peut être effectué dans différents cadres : en cabinet de ville, à l'hôpital, en CDAG, dans les centres d'information, de dépistage et de diagnostic des IST (CIDDIST), dans un centre de prévention maternelle et infantile (PMI), dans les centres de planification et d'éducation familiale (CPEF), dans les centres d'examen de santé des CPAM. Le dépistage doit être proposé systématiquement lors de la grossesse (Code de la santé publique [CSP] L. 2122-1) et lors de l'examen médical prénuptial (CSP L. 2121-1). Il est également proposé au moment d'une incarcération dans le cadre du bilan de santé. La remise du résultat ne peut être effectuée que par le médecin prescripteur. Le test est gratuit dans les CDAG ou bien remboursé à 100 p. 100 par l'Assurance maladie. Le dépistage est obligatoire pour les dons de sang, d'organes, de tissus, de cellules, de gamètes et de lait. Enfin, le Code de procédure pénale prévoit la réalisation d'un test de dépistage chez les personnes suspectes d'avoir commis une agression sexuelle ; le refus du test pouvant être sanctionné d'une amende et d'une peine de prison, ce qui constitue une limite au consentement volontaire.

La France est le pays d'Europe, après l'Autriche, où le taux de tests VIH réalisés est le plus élevé : soit 80 tests pour 1 000 habitants. En 2004, les laboratoires d'analyses médicales ont réalisé 4,9 millions de tests, dont 274 000 seulement étaient prescrits en CDAG, les autres étant prescrits à l'hôpital ou dans le secteur privé. Les CDAG ayant pour objet spécifique le dépistage du VIH, la fréquence des dépistages positifs y est plus élevée que dans les autres sites : 11 p. 100 des sérologies positives confirmées en CDAG pour 7 p. 100 des sérologies réalisées⁽¹⁾. Les seules données précises sur le dépistage en fonction du lieu de réalisation sont celles des CDAG, grâce au suivi de l'InVS. Les sérologies positives sont plus fréquentes en Guyane (13,1 p. 1 000), en Guadeloupe (8,9 p. 1 000) ou en Île-de-France (8,3 p. 1 000) que dans les autres régions. Enfin, les CDAG hospitalières dépistent plus que les CDAG de ville (5,4 p. 1 000 versus 4,3 p. 1 000). Les autres données quantitatives sur le dépistage sont issues des résultats de la notification obligatoire. Ainsi, les motifs du dépistage positif les plus fréquents sont les suivants : 36 p. 100 des hommes et 23 p. 100 des femmes sont dépistés à cause de la présence de signes cliniques ou biologiques ; 22 p. 100 des hommes et 16 p. 100 des femmes sont dépistés à la suite d'une exposition au VIH ; 9 p. 100 des hommes et 13 p. 100 des femmes sont dépistés à l'occasion d'un bilan ; enfin, 18 p. 100 des femmes dépistées le sont à l'occasion d'une grossesse. Cependant, de nombreuses personnes ne découvrent leur séropositivité qu'à un stade avancé de l'infection ; ainsi, en 2004, 47 p. 100 de personnes découvraient leur séropositivité au stade Sida (voir Chapitre 3).

Enjeux du dépistage du VIH

La France apparaît comme un pays où de nombreux dépistages sont prescrits. Si des données précises sont disponibles sur les motifs de dépistage en CDAG (qui représentent moins de 6 p. 100 des tests réalisés), il n'existe pas d'information comparable pour les autres contextes de prescription qui pourrait éclairer les raisons de ce grand nombre de sérologies, notamment en indiquant le rapport nombre de sérologies positives/nombre de sérologies totales pour l'hôpital, les cabinets de ville ou les centres de santé. Ces prescriptions s'élèvent pourtant à 4,6 millions par an et rassemblent 89 p. 100 des sérologies positives. Malheureusement, les items utilisés sur ces motifs divergent et ne permettent pas de lecture parallèle des résultats recueillis par les CDAG et la notification obligatoire.

Le dépistage est une pièce maîtresse du programme de lutte contre le VIH/Sida et les IST pour la période 2005-2008. En effet, la prise en charge précoce est l'un des détermi-

(1) Communiqué de presse du 21 avril 2005 de l'InVS.

nants majeurs d'une meilleure qualité de vie et espérance de vie. Elle contribue à la maîtrise de la transmission du virus. La consultation de dépistage (prescription du test ou rendu des résultats) est également un moment propice pour aborder la vie affective et sexuelle de la personne, quel que soit le résultat de son test, pour faire le point sur ses pratiques et discuter des moyens de prévention (IST, VIH, grossesses non désirées).

Elle peut être l'occasion d'évaluer les capacités du patient à s'approprier et à proposer des moyens de prévention dans les relations amoureuses et sexuelles (avec des personnes séropositives notamment). C'est aussi l'occasion de proposer le dépistage des autres IST (syphilis, *Chlamydia*, hépatite B) dans certains groupes cibles (homosexuels, jeunes femmes ou migrants).

L'accès aux lieux de dépistage et la formation des professionnels de santé ainsi que, dans certains cas, l'anonymat et la gratuité sont déterminants pour optimiser le dispositif de dépistage.

La connaissance des usages du dépistage VIH par les personnes appartenant aux groupes à fort risque d'exposition au VIH mériterait également d'être approfondie. Ainsi, les personnes dépistées tardivement ne sont pas seulement des migrants et des étrangers. En outre, les pratiques de dépistages répétés se maintiennent. L'intérêt du dépistage et le sens à lui donner dans une stratégie de prévention apparaissent donc comme mal perçus.

D'autres problèmes doivent être soulignés. Ainsi, du point de vue de la prescription, du conseil et du rendu du résultat, des difficultés persistent. Des dépistages prescrits sans information préalable de la part des médecins sont régulièrement signalés, les résultats étant transmis ou non à la personne concernée. La communication des résultats au téléphone par les laboratoires est fréquemment constatée. Le conseil pré- et post-test peut être de qualité variable, selon la formation et l'investissement des équipes. Enfin, des interrogations subsistent concernant le délai entre le moment du dépistage et celui de la prise en charge. L'offre de dépistage ne semble pas toujours parfaitement adaptée aux populations et pourrait probablement faire l'objet d'aménagements. Les taux très variables de dépistage d'une CDAG à l'autre sont des indicateurs de cette relative inadaptation du dispositif de dépistage, qui ne peut être considérée comme spécifique des CDAG.

Questions spécifiques

Les difficultés énoncées plus haut doivent être précisées compte tenu de différents facteurs, comme les particularités régionales, les groupes les plus exposés au risque de transmission ou l'environnement sanitaire.

L'épidémie d'infection par le VIH dans les départements français d'Amérique

Elle se distingue de celle de la métropole par une prévalence plus élevée en population générale et des flux migratoires provenant des pays voisins soumis à une épidémie très active. Les trois départements présentent des situations contrastées. Cependant, quelques traits communs peuvent être relevés. La stigmatisation liée au VIH et le rejet des malades constituent des freins important au dépistage. Les messages de promotion du dépistage ne sont pas toujours accessibles ou compris par ceux à qui ils sont destinés, comme le montrent les enquêtes réalisées en Guyane auprès des primo-arrivants (SIS, OMI, ORSG⁽¹⁾). Par ailleurs, l'offre de dépistage est inégalement répartie sur des territoires où les déplacements peuvent être particulièrement difficiles. L'ensemble de ces facteurs, stig-

(1) SIS : Sida Info Service ; OMI : Office des migrations internationales ; ORSG : Observatoire régional de la santé en Guyane.

matisation, population imparfairement ciblée, problème d'offre, constitue autant d'obstacles au dépistage⁽¹⁾. Les facteurs de dépistage tardif sont en premier lieu l'âge et la nationalité haïtienne.

Le recours des homosexuels au dépistage du VIH

La proportion d'homosexuels ayant pratiqué un test de dépistage au cours de leur vie était de 86 p. 100 parmi les répondants de l'enquête Presse Gay 2004 ; elle était de 44 p. 100 parmi les hommes interrogés dans l'enquête KABP 2004 en population générale. Les dépistages effectués au stade de la primo-infection représentent 17 p. 100 du total. En outre, la moitié des homosexuels découvrant leur séropositivité ont été infectés dans les six mois précédant le diagnostic, ce qui peut indiquer des pratiques de dépistage régulières et/ou un relâchement de la prévention. Le constat d'un relâchement des comportements de prévention et de la recrudescence des IST incite à dépister systématiquement d'autres infections, notamment la syphilis, et à sensibiliser les personnes au traitement post-exposition.

De plus, la découverte de la séropositivité au stade Sida augmente avec l'âge : de 1 p. 100 chez les 25-29 ans, elle atteint 31 p. 100 chez les sujets de 50 ans et plus. Par conséquent, il est nécessaire de prendre en compte ces dépistages tardifs chez les gays, réputés plus enclins au test et mieux sensibilisés.

Les prisons

Idéalement, les médecins des unités de consultations et de soins ambulatoires (UCSA) proposent une information-conseil sur le VIH, ainsi qu'un test de dépistage à l'occasion de la visite médicale obligatoire d'entrée ou dans les jours qui suivent l'incarcération⁽²⁾. Ils informeront de plus les détenus de la possibilité de faire un dépistage à tout moment lors de leur incarcération. Une offre de dépistage des hépatites B et C, une sensibilisation aux conduites à risque et au traitement post-exposition, et une vaccination anti-VHB chez les personnes non immunisées devraient y être associées. L'information et la proposition de tests ainsi que la proposition de la vaccination anti-VHB devraient être renouvelées un mois après l'entrée en prison pour ceux n'ayant pas été dépistés.

Enfin, le recours au dépistage anonyme de ces infections devraient être possible pour les personnes détenues qui le souhaitent (il peut être fait appel à une CIDDIST pour cela). Dans ce cas, les résultats sont transmis à la personne détenue qui est la seule habilitée à autoriser leur transmission au médecin de l'UCSA.

Le dépistage en prison est un acte à relier à l'activité de soins, ce qui impose de mettre à disposition, dans les UCSA, les moyens en personnel et de permettre le recours aux spécialistes, si possible dans le cadre de la COREVIH correspondante. Le relais à la sortie de l'établissement pénitentiaire doit aussi être organisé.

Les migrants/étrangers

Les migrants/étrangers, souvent en situation précaire, cumulent des facteurs de vulnérabilité qui modifient leur rapport à la santé et leur mode de recours aux soins. Pour les personnes récemment arrivées en France et non francophones, les difficultés de communication linguistiques sont au premier plan. Le recours à un interprète professionnel est parfois nécessaire : les services hospitaliers de maladies infectieuses et les CDAG peuvent notamment recourir aux services téléphoniques financés par la Direction générale de la santé (ISM-Interprétariat, tél. : 01 53 26 52 62, 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7). Ils peuvent également faire appel aux

(1) BEH n° 46/47 (29 novembre 2005), numéro thématique sur le Sida : Infection VIH/Sida en France : vision d'ensemble et spécificités des départements français d'Amérique.

(2) Guide méthodologique relatif à la prise en charge sanitaire des personnes détenues, 2004.

services d'interprétariat qui proposent des prestations payantes par déplacement physique, dans le cadre de permanences à périodicité régulière pour des langues programmées.

Un livret de santé en 23 langues (bilingue français) sera publié courant 2006 : il s'agit à la fois d'un document d'information sur les principales questions liées à la santé et d'un carnet de liaison entre les acteurs de la prise en charge. Une brochure bilingue spécifique abordant les différents aspects de la prévention du Sida et des IST, intitulée *Vaincre le Sida*, est également disponible en 23 langues (ces deux documents peuvent être commandés gratuitement sur le site : www.inpes.sante.fr).

Des efforts d'incitation au dépistage doivent être poursuivis pour que la part des migrants/étrangers continue à augmenter parmi les consultants des CDAG⁽¹⁾. Dans cette population, le recours aux dispositifs de dépistage ciblé reste moins fréquent que le recours à l'hôpital public ou à la médecine ambulatoire. De plus et notamment parmi les demandeurs d'asile, le recours initial aux dispositifs de soins se manifeste souvent par une demande de bilan de santé. Il s'agit, pour ces personnes, de se rassurer sur les conséquences des persécutions subies, en particulier les très fréquentes violences, mais également dans le cadre des demandes de certificat médical pour la demande d'asile ou de carte de séjour.

Pour ces raisons, et sous réserve de conditions de communication satisfaisantes, la proposition de dépistage du VIH doit s'intégrer dans celle du bilan de santé, ciblé à la fois sur les éléments cliniques et l'épidémiologie de la région d'origine. Celui-ci incluera également le dépistage des hépatites virales B et C, ainsi que celui de la tuberculose pulmonaire (radiographie de thorax).

PRÉVENTION ET ÉDUCATION POUR LA SANTÉ DANS LES LIEUX DE SOINS

Les établissements ont une forte culture de soins et la prévention y est toujours le parent pauvre. Toutefois, depuis quelques années, de nombreuses initiatives d'éducation thérapeutique ou d'éducation du patient se mettent en place. Nombre de soignants et de nombreux rapports d'expertise soulignent l'importance de ce type de programme pour optimiser la prise en charge et la qualité de vie des patients⁽²⁾. L'éducation thérapeutique est l'un des critères d'accréditation. En 2001, pour la première fois, un plan national d'éducation pour la santé a été annoncé, visant à développer des formations et des recherches en éducation pour la santé, à généraliser l'éducation pour la santé de proximité et à valoriser l'éducation thérapeutique. L'éducation thérapeutique fait également partie des missions des infirmiers⁽³⁾. La valorisation de cette activité en hospitalisation est dorénavant possible. Enfin, les actions d'éducation thérapeutique réalisées en consultation externe peuvent théoriquement être prises en compte dans le cadre des missions d'intérêt général (MIGAC).

Importance de la prévention

L'importance de l'*éducation thérapeutique* pour les personnes infectées par le VIH a été largement soulignée dans le chapitre 5 et ne sera pas reprise ici. Le soutien aux personnes en traitement est désormais une activité de soins à part entière. Elle vise à favoriser l'obser-

(1) Voir note (1) p. 321.

(2) Rapport sur la démographie médicale du Pr Yvon Berland de novembre 2002 qui consacre un chapitre au « Développement de l'éducation sanitaire », dans lequel est notamment abordée la question de l'éducation thérapeutique.

(3) Décret n° 2004-802 du 29 juillet 2004, article R. 4311-1.

vance, à prévenir les échecs et les complications, en particulier cardiovasculaires. Elle vise aussi à renforcer certains messages de prévention et à mieux prendre en compte les troubles de la sexualité.

Les *prises de risque* chez les personnes séropositives restent nombreuses et d'origine multifactorielle comme le montrent les résultats d'une étude américaine au sein des couples sérodifférents dans laquelle 45 p. 100 de ces couples déclarent avoir eu des relations sexuelles non protégées au cours des six derniers mois [14]. En France, plusieurs enquêtes menées auprès des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes mettent en évidence, chez les répondants séropositifs, un taux élevé de prises de risque [3, 4, 15-17]. Les données épidémiologiques de surveillance de l'infection par le VIH soulignent la part des contaminations récentes par voie homosexuelle (*voir Chapitre 3*). On observe également une propagation de la syphilis chez les homosexuels à Paris, dont 50 p. 100 des cas concernent des patients séropositifs pour le VIH [18].

Il apparaît aujourd'hui que la part de la prévention au sein des consultations médicales reste très limitée. Les recommandations du rapport d'experts en 2002 ont réaffirmé la nécessité pour les soignants d'aborder de manière systématique le thème de la prévention auprès de leurs patients infectés par le VIH au cours de la prise en charge, tout au long du suivi. L'orientation des patients vers des consultations spécifiques de prévention avec des professionnels formés était recommandée, qu'elles soient intégrées dans le circuit de soins ou hors du cadre de prise en charge strictement thérapeutique. L'enjeu est d'obtenir une réduction de la transmission sexuelle en renforçant les messages auprès des personnes séropositives [9-13].

Les *troubles de la sexualité* chez les personnes séropositives sont fréquents et favorisent les ruptures de prévention. Plusieurs études ont souligné l'importance des troubles sexuels chez les personnes infectées par le VIH (perte de libido, troubles de l'érection, difficultés lors de l'orgasme), conduisant à une vie sexuelle relativement pauvre et à des ruptures dans la prévention, survenant avec un partenaire stable ou avec des partenaires occasionnels [19, 20].

L'évaluation d'un projet pilote mené en 2004 et 2005 dans deux hôpitaux parisiens, sur le thème de l'intégration de la prévention dans le suivi de soins des personnes séropositives [6], a permis de souligner que :

- l'offre en prévention devait s'inscrire dans une approche globale prenant en compte l'infection par le VIH, les hépatites virales, les IST, en adaptant les modalités de prévention à la sexualité et à la qualité de vie affective et sexuelle ;
- la prévention par la qualité de vie affective et sexuelle présentait un haut degré d'acceptabilité auprès des personnes séropositives ;
- la mise en place de consultations ou d'ateliers ou de groupes de parole sur la sexualité et la prévention nécessite du personnel formé et une bonne articulation avec les consultations médicales centrées sur la prise en charge de l'infection par le VIH.

Les expériences cliniques et les données accumulées depuis 2002 incitent à faire évoluer les recommandations. Plus que les consultations de prévention, il paraît efficace de développer, à la fois dans et hors des lieux de soins, et notamment en milieu associatif, des espaces de parole et de réflexion, destinés aux personnes séropositives et éventuellement à leurs partenaires ou conjoints, consacrés à la qualité et aux conditions de vie affective et sexuelle, et intégrant la prévention.

Organisation des actions de prévention et d'éducation du patient au sein des établissements de santé

Valorisation de l'activité

Il est dorénavant possible de valoriser une activité d'éducation thérapeutique réalisée au cours d'une hospitalisation de jour ou d'une hospitalisation classique. Plusieurs catégories de codes PMSI sont disponibles, comme le montre l'encadré.

Sous-chapitre Z700 : conseil relatif aux attitudes en matière de sexualité

- Z701 Conseil relatif au comportement et à l'orientation du sujet en matière de sexualité
- Z702 Conseil relatif au comportement et à l'orientation d'un tiers en matière de sexualité
- Z703 Conseil relatif à des préoccupations associées en matière de sexualité
- Z708 Autres formes de conseils en matière de sexualité
- Z709 Conseil en matière de sexualité, sans précision

Sous-chapitre Z71 : conseils et avis médicaux (sauf en matière de sexualité)

- Z714 Conseil et surveillance pour alcoolisme
- Z715 Conseil et surveillance pour toxicomanie et pharmacodépendance
- Z716 Conseil pour tabagisme
- Z717 Conseil à propos du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
- Z718 Autres conseils précisés
- Z719 Conseil, sans précision

Sous-chapitre Z713 : surveillance et conseils diététiques

Cependant, développer des actions de prévention et d'éducation des patients dans les établissements de santé reste très complexe. Le manque de disponibilité du personnel dans un contexte de contrainte budgétaire et leur manque de formation sont des obstacles majeurs. Le système de tarification commence à reconnaître l'activité d'éducation du patient, mais il ne permet pas le renforcement nécessaire en personnel pour débuter ce type de programme dans de bonnes conditions. Ces programmes restent donc souvent expérimentaux et non systématiques. Seuls les diabétologues ont réussi à inscrire l'éducation du patient comme partie intégrante de l'activité hospitalière.

En milieu psychiatrique, les comités Sida Sexualités Prévention (CSSP), préconisés à partir de la circulaire n° 96-494 du 5 août 1996, participent à cette mission de prévention et d'éducation pour la santé auprès des patients.

Mise en place

Les actions de prévention et d'éducation thérapeutique en direction des personnes concernées par le VIH s'inscrivent dans une approche interdisciplinaire et doivent répondre à un cahier des charges garantissant la qualité des pratiques et une démarche évaluative.

Il convient de souligner la création d'une unité transversale d'éducation des patients répondant aux besoins des services dans quelques hôpitaux. Elle permet la mutualisation des moyens humains et la formation sur le terrain de soignants et de médecins souhaitant s'investir dans ce type d'activités. Ces créations nécessitent la rédaction d'un projet, sa validation par la commission médicale d'établissement (CME) et le soutien des autorités compétentes, ARH et DDASS, lorsque le projet est articulé avec un réseau de santé. La formation des membres d'une telle unité aux spécificités de l'infection par le VIH (sexualité et prévention en particulier) doit être assurée.

La COREVIH peut, dans le cadre de ses missions, appuyer l'inscription de ces actions dans les différents dispositifs de santé publique (PRSP⁽¹⁾, SREPS⁽²⁾, SROS⁽³⁾, réseaux de

(1) Programmes régionaux de santé publique.

(2) Schéma régional d'éducation pour la santé.

(3) Schéma régional d'organisation des soins.

santé, etc., voir plus loin). Ces actions peuvent être réalisées en dehors des établissements de santé, notamment en collaboration avec des associations ayant des activités de soutien, d'information, d'éducation pour la santé, de prévention, d'aide à l'observance, etc.

L'offre de formation en éducation thérapeutique se développe : de nombreuses facultés de médecine organisent des diplômes d'université et quelques organismes privés spécialisés proposent des formations. Nous ne pouvons qu'inciter les COREVIH à inscrire les professionnels de santé concernés dans une démarche de formation.

Prévention en milieu carcéral

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

Des efforts constants sont à déployer pour :

- mettre en place ou maintenir des actions d'information et d'éducation sur les risques infectieux et rendre les préservatifs accessibles ;

- assurer le bon fonctionnement des stratégies de substitution des toxicomanies au sein des établissements pénitentiaires. La mise à disposition de matériel d'injection propre reste en France un tabou, alors que la pratique d'injections durant l'incarcération et le partage des seringues sont universellement reconnus ;

- adapter les outils de prévention au milieu carcéral à l'aide de supports écrits en plusieurs langues et de supports non écrits ;

- favoriser et évaluer des expériences de participation des personnes détenues aux actions de prévention, notamment en développant la formation de personnes relais et en favorisant l'approche par les pairs ;

- organiser la sortie, notamment en réactivant les droit sociaux comme l'affiliation à la sécurité sociale, la CMU ou le RMI ;

- prévoir des relais de la prise en charge médicale afin d'éviter toute rupture de soins. Dans ce domaine, il conviendrait d'évaluer des dispositifs mis en place dans certaines prisons afin, le cas échéant, de les généraliser.

La charge de travail purement liée aux soins est un facteur limitant des actions de prévention et de réduction des risques dans une population carcérale en augmentation constante (le taux d'occupation peut dépasser en maison d'arrêt les 150 p. 100) et où la part des pathologies psychiatriques et des troubles du comportement est croissante. Les moyens humains sont devenus notablement insuffisants pour assumer correctement cette mission.

La COREVIH doit prendre un rôle actif dans la définition des politiques de prévention et de soins au sein des établissements pénitentiaires.

Prévention chez les migrants/étrangers

Une attention particulière doit être portée aux personnes de nationalité d'un pays d'Afrique subsaharienne qui représentent, à elles seules, un tiers des découvertes de séropositivité en France en 2003-2004.

Il s'agit de prendre en compte des contextes de vie très diversifiés. Les contributions du monde associatif, la présence de permanences de certaines associations en milieu hospitalier, l'intervention éventuelle de médiateurs de santé peuvent représenter d'importantes ouvertures. Une circulaire DGS/DHOS⁽¹⁾ relative à la prise en charge des patients migrants/étrangers en situation de vulnérabilité présente une synthèse des principaux dispositifs faci-

(1) Circulaire DGS/DHOS/2006/250 du 8 juin 2006 relative à la prise en charge des patients migrants/étrangers en situation de vulnérabilité infectés par le VIH dans les établissements de santé.

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

TARIFICATION À LA PATHOLOGIE ET NOUVELLE GOUVERNANCE HOSPITALIÈRE

Depuis le 1^{er} janvier 2004, un nouveau système de financement des établissements de santé est mis en place, visant à harmoniser les modes de financements hospitaliers. Il couvre l'ensemble des établissements publics et privés. Ce système dit de tarification à l'activité (*voir Annexe*) s'appuie sur le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Cette approche, associée à la réforme de la gouvernance hospitalière qui débute en janvier 2007, génère des inquiétudes parmi les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des personnes infectées par le VIH. Les principales interrogations sont discutées ci-dessous.

La rémunération de l'établissement de soins pour la prise en charge de patients infectés par le VIH compensera-t-elle les dépenses engagées ?

La rémunération des établissements se fait au séjour, en prenant en compte des groupes homogènes de malades. Le calcul des tarifs se fait sur un panel d'établissements français. Or, l'épidémiologie de l'infection par le VIH souligne une distribution géographique très spécifique et des profils de patients très variés, ce qui amène à penser que les tarifs établis pour cette infection ne sont pas forcément représentatifs de l'ensemble des séjours. De plus, dans la pathologie VIH, de nombreux facteurs influent sur la durée de séjour. Certains patients restent hospitalisés pour de longues durées, faute de structures d'aval ou en raison d'importantes difficultés sociales. Or, les tarifs baissent lorsque la durée de séjour dépasse une borne supérieure prédéfinie, ce qui peut mettre en difficulté l'établissement. Ces éléments amènent les experts à demander une étude spécifique de coût pour les patients infectés par le VIH afin de s'assurer de la pertinence des calculs de l'étude nationale.

Par ailleurs, les consultations externes nécessitent souvent plus de temps médical et paramédical qu'une consultation « standard » (annonce, prise en charge des complications, changement de traitements, éducation thérapeutique, prévention). Leur prix de revient semble nettement supérieur au tarif appliqué. Certaines consultations mériteraient d'être tarifées dans le cadre des « consultations pluridisciplinaires » selon les critères relatifs au décret n° 2005-336 du 8 avril 2005. D'autres, très complexes et multidisciplinaires, devraient être qualifiées d'hospitalisations de jour.

Certains services prenant en charge des personnes infectées par le VIH pourraient être en situation difficile, face à des choix de restrictions budgétaires, notamment dans les hôpitaux généraux. Toute réorganisation des soins dans ce domaine mériterait d'être débattue avec les COREVIH de référence, en tenant compte de l'importance de disposer de soins de proximité.

Le financement des COREVIH et des CDAG sera-t-il à la hauteur des missions qui leur sont confiées ?

Le financement des COREVIH et des CDAG sera assuré par l'enveloppe MIG (*voir Annexe*) qui permet de financer de nombreuses missions d'intérêt général. L'enveloppe

MIG d'un établissement est globale, et il relève de la responsabilité du directeur de gérer l'ensemble des montants. Il n'y a pas d'enveloppes « fléchées » pour chacune des missions d'intérêt général et donc pour les CDAG ou les COREVIH.

Or, les CDAG doivent répondre au cahier des charges fixé par l'arrêté d'octobre 2000 (amplitude d'ouverture, équipe médicale et paramédicale...). Elles seront amenées à augmenter leur activité pour tenir compte des objectifs fixés par le programme national de lutte contre le VIH/IST, de la loi de Santé publique et des campagnes d'incitation au dépistage de l'Inpes. Il est donc important que les CDAG soient suffisamment dotées et que l'on envisage, si besoin, les mécanismes d'adaptation budgétaire en fonction de l'évolution de leur activité. Le système de la MIG, s'il n'est pas clarifié pour chacune des missions d'intérêt général, peut aboutir à des dotations parfois inadaptées à la réalité de l'activité de la CDAG, sans laisser de possibilité d'évolution. Les CDAG non hospitalières bénéficient, quant à elles, d'un financement via les caisses régionales d'Assurance maladie (CRAM). Ce financement, fondé sur l'Ondam⁽¹⁾ de ville, suit un taux d'évolution annuel. Ces différences de modalités de financement induisent des différences entre les CDAG au détriment des CDAG hospitalières.

Il en est de même pour les CISIH, devenus COREVIH en 2006. Ils ont bénéficié de dotations fléchées dans les années 1990, mais ces crédits ont été pour partie fondus dans les recettes des établissements. Les moyens attribués au titre de la MIG mériteraient d'être évalués en tenant compte de facteurs spécifiques comme le nombre de patients suivis, la zone géographique couverte et le nombre d'établissements concernés.

Il semble donc important que les établissements de santé disposent d'éléments pour apprécier les niveaux de financement des CDAG et des COREVIH afin qu'ils puissent répondre à la mission qui leur a été confiée. Ce raisonnement s'applique à d'autres activités hospitalières, également concernées par des financements MIG : les permanences d'accès aux soins de santé (PASS), les équipes de liaison en addictologie, en soins palliatifs...

Le fonctionnement en pôle va-t-il laisser aux COREVIH une autonomie suffisante ?

La mise en place de la « nouvelle gouvernance » va modifier le mode fonctionnement hospitalier. À partir de janvier 2007, les établissements de santé devront créer un conseil exécutif et s'organiser en pôles. Le conseil exécutif sera formé de manière paritaire de responsables médicaux, du président de la CME et, dans les CHU, du doyen ainsi que du directeur d'établissement et des membres de l'équipe de direction (décret n° 2005-421 du 4 mai 2005 ; décret n° 2005-444 du 10 mai 2005). Les projets médicaux, dont ceux concernant la prise en charge du VIH, devront être intégrés dans les projets des pôles, en accord avec le projet médical d'établissement. Le conseil exécutif prépare le projet d'établissement, coordonne et suit son exécution.

Une structure comme celle de la COREVIH avec ses propres règles, son fonctionnement sur plusieurs établissements sera-t-elle compatible avec la nouvelle gouvernance hospitalière ? Il paraît important d'adresser aux directeurs des établissements concernés des éléments de cadrage permettant le bon fonctionnement des COREVIH.

BESOINS EN SOINS DE SUITE ET DE RÉADAPTATION

Plusieurs possibilités peuvent être offertes aux patients, en relais de la prise en charge en hospitalisation classique : un séjour dans une structure de soins de suite et de réadaptation

(1) Objectif national des dépenses d'Assurance maladie.

tation (SSR), un retour à domicile avec ou sans soutien médicalisé (hospitalisation à domicile, service de soins à domicile, services d'aide à la vie quotidienne, réseaux de santé) ou une admission en appartement de coordination thérapeutique (ACT) (*voir encadré*).

De nombreuses difficultés pour obtenir une place en SSR et en ACT pour les personnes infectées par le VIH ont été identifiées, qui conduisent souvent à des prolongations indues de la durée d'hospitalisation dans les services de médecine de court séjour.

Des besoins de soins de suite importants

La nécessité de recourir à des structures d'aval de soins aigus a émergé au début des années 1990, avant la mise à disposition des multithérapies, en raison de la prolongation de la durée de séjour dans les services de court séjour. Afin de mieux répondre aux besoins des patients infectés par le VIH, environ 300 lits de suite (SSR, unités de soins palliatifs) ont 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 des lits « VIH » disponibles et du nombre d'unités initialement soutenues et financées.

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 (médecins, travailleurs sociaux, 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...)

Les séjours en ACT sont souvent de longue durée, faute de réponses de sortie (hébergement social). Depuis la mise en place de ce dispositif et jusqu'à fin 2005, 750 places d'ACT ont été créées. Le programme national de lutte contre le VIH/Sida et les IST prévoit la création de 150 places par an jusqu'en 2008. Depuis la loi du 2 janvier 2002, les structures d'ACT ont été intégrées dans la catégorie des structures médico-sociales et bénéficient de financements plus pérennes de l'Assurance maladie. Elles sont à différencier des structures d'appartements thérapeutiques (AT) qui sont liées au secteur psychiatrique. Ces structures ne sont pas spécifiquement réservées aux personnes infectées par le VIH, ce qui limite la portée de l'augmentation du nombre de places disponibles prévue jusqu'en 2008 pour les patients séropositifs.

Il existe une Fédération nationale des appartements de coordination thérapeutique (FNH-VIH) qui, si elle ne regroupe pas toutes les structures, publie un annuaire national :

- en ligne : <http://fdvih.free.fr/site%20flash/annuaire%20ACT.html> ;
- Annuaire national des appartements de coordination thérapeutique (ACT), version papier. Édition FNH-VIH 2006, disponible sur demande (113, rue Oberkampf, 75011 Paris).

Malgré l'amélioration du pronostic, les recours à des structures de suite de soins aigus restent fréquents, notamment pour les patients atteints de pathologies lourdes dont certains ont des lésions séquellaires très invalidantes et parfois non réversibles (atteintes neurologiques par encéphalite du VIH, leuco-encéphalite multifocale progressive ou toxoplasmose cérébrale, cancers, lymphomes, dénutrition, etc.).

La tuberculose est également une cause fréquente de demande d'admission en SSR. Enfin, il faut savoir que 10 à 20 p. 100 des demandes d'admission en SSR « fléchés » Sida ont un motif social par carence d'offre d'accueil dans des structures non sanitaires.

La sortie peut se trouver limitée par l'existence de troubles neurologiques ou comportementaux et par l'absence de lien social ou familial. En raison d'une offre insuffisante d'accueil en aval des SSR, les séjours peuvent se prolonger parfois plusieurs années, soit au sein d'une même structure, soit dans différents SSR. Ces situations concerneraient environ 5 à 10 p. 100 des patients en SSR. Plusieurs freins à l'admission en SSR ont été identifiés. De plus, il est nécessaire de pouvoir offrir des séjours de « répit », en particulier pour les patients pris en charge à domicile ou en soins palliatifs.

Des besoins spécifiques en soins de suite pré- et post-natals sont soulignés par les équipes obstétricales car l'offre est très limitée, en particulier en Île-de-France.

Enfin, l'insuffisante valorisation des soins dans les dotations budgétaires des SSR constitue un obstacle majeur à la prise en charge des personnes séropositives. La poursuite de soins lourds, notamment dans les pathologies neurologiques, et le coût des antirétroviraux et des autres médicaments prescrits sont insuffisamment pris en compte dans ces structures. Ainsi, une partie des malades dans certaines structures se voient contraints d'apporter leurs propres médicaments, ce qui n'est pas conforme avec la réglementation de l'Assurance maladie. En outre, le manque de lisibilité du dispositif de SSR susceptibles d'accueillir des personnes jeunes avec des soins lourds est un obstacle à l'orientation des patients infectés par le VIH.

COREVIH

D'ici la fin de l'année 2006, les COREVIH (coordinations régionales de lutte contre le VIH) remplaceront progressivement les CISIH (centres d'information et de soins de l'immunodéficience humaine). La mise en place des COREVIH est l'occasion d'améliorer la collaboration entre les acteurs de la prise en charge à l'hôpital et ceux du secteur extrahospitalier, et en particulier les associations de lutte contre le Sida et les réseaux de santé. Les acteurs de la lutte contre le Sida impliqués dans la recherche, le soin, la prévention et le soutien aux malades seront invités à coordonner leurs actions à l'échelle de leur région.

Une coordination, pour quoi faire ?

Depuis 1987, la prise en charge des personnes infectées par le VIH s'est organisée autour des CISIH. Ces structures, créées par lettre de la Direction des hôpitaux en juin 1988, ont pour mission de favoriser une approche transversale dans la prise en charge des personnes infectées par le VIH en associant les unités cliniques, médico-techniques et de recherche. Trente CISIH étaient répartis sur le territoire national au sein des établissements de santé. Le nombre d'établissements de santé dépendant du CISIH était de sept en moyenne, avec des valeurs extrêmes comprises entre un et dix-huit et des files actives variant entre 500 et 6 500 patients. Les CISIH sont financés au titre des missions d'intérêt général (MIGAC, voir Annexe).

Depuis la création des CISIH, des modifications progressives des caractéristiques de l'infection par le VIH ont été observées, liées notamment à l'augmentation de la durée de

vie des patients, à l'augmentation de la prévalence, au caractère polymorphe de l'infection, à la diversité des patients pris en charge avec des besoins ou des problématiques spécifiques, à l'évolution de l'arsenal thérapeutique et à l'implication des différents acteurs et des associations dans la lutte contre le VIH.

Ces modifications se sont inscrites dans un cadre législatif nouveau. En effet, la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé et la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique ont bouleversé la place des acteurs de santé, en particulier des associations de patients et d'usagers du système de santé, ainsi que l'organisation générale de la santé en France.

Le rapport d'experts sur la prise en charge des patients porteurs du VIH avait, en 2002, émis des recommandations sur une nécessaire évolution des missions des CISIH dans l'organisation et la coordination des soins, le fonctionnement (composition, partenaires, réunions, implication des différents intervenants) et les liens avec les réseaux. Ces recommandations avaient été précisées et appuyées par le Conseil national du Sida en 2005⁽¹⁾.

Cadre réglementaire et mise en place des COREVIH

L'ensemble de ces réflexions et constats a abouti à la publication d'un décret en novembre 2005, puis à celle d'une circulaire un mois plus tard⁽²⁾. Ces dispositions législatives nouvelles ont sonné le glas du CISIH en donnant naissance à la COREVIH. Contrairement aux CISIH, les COREVIH s'appuient sur un texte réglementaire opposable aux tiers, ce qui devrait leur permettre d'être à même de défendre l'intérêt des malades et des acteurs qui concourent à leur prise en charge, notamment dans la négociation de crédits alloués au VIH par les ARH et les DRASS.

Quelles sont les différences entre le CISIH et la COREVIH ? Le tableau 17-I décrit les principales caractéristiques des deux dispositifs.

Structure de la COREVIH, comité de coordination et membres

Le comité de coordination comprend au maximum 30 membres titulaires nommés par le Préfet de la région où est implanté le comité. Les membres appartiennent aux catégories suivantes :

- représentants des établissements de santé, sociaux ou médicosociaux ;
- représentants des professionnels de santé et de l'action sociale ;
- représentants des malades et des usagers du système de santé ;
- personnalités qualifiées.

La COREVIH devra intégrer des représentants des domaines du soin, du dépistage, de la prévention et de l'éducation pour la santé, du soutien et de l'accompagnement, provenant à la fois du secteur hospitalier et extrahospitalier et représentant le territoire géographique.

La représentation des différentes catégories d'établissements de santé, avec la participation des personnels soignants et administratifs, des réseaux de santé, des UCSA (unités de consultations et de soins ambulatoires), des acteurs de la réduction des risques liés à l'usage de drogues intraveineuses, des associations d'insertion et de soutien et des associations gestionnaires d'hébergement, est particulièrement importante.

(1) Avis du Conseil national du Sida du 17 mars 2005, note valant avis sur l'évolution de la coordination des soins en réponse à l'épidémie de l'infection par le VIH.

(2) 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 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.

Tableau 17-I Caractéristiques des deux dispositifs

	CISIH	COREVIH
Textes de référence	Lettre DH/SPE n° 72-23 du 2 juin 1988	Décret du 15 novembre 2005 Circulaire du 19 décembre 2005
Siège d'implantation/ territoire d'implantation	Établissements de santé	Zone géographique, infrarégionale, régionale ou interrégionale
Missions	Favoriser une prise en charge globale et transversale des patients avec un accent mis sur l'association des unités de soins, des unités médico-techniques, de recherche et d'épidémiologie	Favoriser la coordination des professionnels du soin, de l'expertise clinique et thérapeutique, du dépistage, de la prévention et de l'éducation pour la santé, de la recherche clinique et épidémiologique, de l'action sociale et médicosociale, ainsi que des associations de malades ou 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 DMI-2)
Nombre	30	Arrêté d'implantation en cours
Financement	MIGAC actuellement	MIGAC
Fonctionnement	Coordinateur médical Coordinateur administratif Technicien d'études cliniques	30 membres au maximum désignés par le Préfet de région, création d'un bureau de neuf membres au maximum, dont le président et le vice-président

Quelles sont les missions de cette coordination ?

Les COREVIH, implantées selon un maillage national adapté aux contextes locaux, doivent permettre une meilleure continuité des soins en améliorant le lien entre le secteur hospitalier et extrahospitalier. Elles doivent également permettre l'implication des associations de malades et d'usagers du système de santé. La COREVIH ne « fait pas les missions », mais elle est une structure de coordination. Plus précisément, les COREVIH participent à la réponse aux enjeux de la lutte contre l'épidémie du VIH :

- mettre en adéquation l'organisation de la prise en charge et les caractéristiques des patients en fonction des besoins identifiés. Il s'agit, en effet, d'améliorer le lien entre la prévention, le dépistage, le soin, la prise en charge hospitalière et extrahospitalière et d'intégrer la participation des malades et des usagers du système de santé au sein des COREVIH ;

- améliorer la prise en charge globale et la qualité de vie des patients aux différents stades de la pathologie, dans une approche pluridisciplinaire et interprofessionnelle, et garantir une équité de prise en charge à la fois pour la qualité des pratiques professionnelles et pour l'accès aux soins ;

- positionner, au niveau régional, la COREVIH comme un acteur important de l'élaboration et de la mise en œuvre de la politique de lutte contre l'épidémie du VIH en développant les interactions avec les agences régionales d'hospitalisation, les directions départementales et régionales des affaires sanitaires et sociales (DDASS et DRASS).

À titre d'exemple, la COREVIH pourra exercer un rôle de coordination entre professionnels, d'information, d'évaluation et d'harmonisation des pratiques professionnelles dans le domaine

de la prise en charge des patients co-infectés par un virus des hépatites et dans la prévention cardiovasculaire.

L'apport des données médico-épidémiologiques et la participation à la recherche clinique sont des acquis novateurs des CISIH qu'il est essentiel de maintenir dans les missions de la COREVIH.

Les associations de lutte contre le Sida dans les COREVIH, quelle place, quelle rôle ?

Quel rôle jouent les associations de malades du Sida dans l'organisation des soins ?

Dans le domaine de l'infection par le VIH, la collaboration établie de longue date entre les équipes soignantes et le milieu associatif montre que la lecture des droits des usagers peut s'exercer selon un modèle d'alliance pour une qualité de la prise en charge, par opposition à un modèle de consommation de services de soins et de demande de réparation en cas de fautes.

Les associations ont développé des actions multiples destinées à améliorer la prise en charge et la vie des malades et à offrir des outils pour permettre aux personnes concernées de devenir des acteurs de leur santé :

- *mise en place des permanences hospitalières* qui permettent le soutien des personnes en consultation ou en hospitalisation, la diffusion d'informations et de matériel de prévention et la médiation entre les personnes soignées rencontrant des difficultés dans leur parcours de soins ;

- *conception et diffusion de documents* d'informations fiables et au contenu indépendant de l'industrie pharmaceutique, élaborés avec ou par des personnes séropositives, ce qui favorise leur lecture et leur appropriation. La diffusion de ces publications associatives dans les services hospitaliers devrait être facilitée ;

- *animation* avec les équipes soignantes des espaces d'éducation pour la santé, d'information et de soutien sur la vie avec les traitements, la sexualité et la prévention ;

- *organisation des actions de santé associatives « hors les murs »* (ateliers santé ou réunions publiques), permettant la rencontre et l'échange entre les malades et les soignants.

Où et comment sont représentées les associations de lutte contre le VIH/Sida dans les COREVIH ?

Les textes qui instituent les COREVIH prévoient la représentation des associations de malades et d'usagers du système de santé agréées (*voir* la procédure d'agrément des associations au niveau national et au niveau régional⁽¹⁾) au sein de la troisième catégorie d'acteurs. Elles devraient représenter au moins 20 p. 100 des membres d'une COREVIH et au moins une place au sein du bureau des COREVIH leur est acquise. Les associations dites de soutien et d'insertion ont aussi vocation à être représentées dans les COREVIH⁽²⁾. Elles n'ont pas besoin d'être agréées pour intégrer les COREVIH, mais elles ne disposent pas de quota minimal de représentants même si leur présence est acquise⁽³⁾.

Quel rôle pour les associations de malades et d'usagers du système de santé dans les COREVIH ?

La présence associative dans les COREVIH représente une opportunité majeure pour faire évoluer la prise en charge des personnes atteintes, par la prise en compte de leurs

(1) Circulaire n° DGS/SD1B/2006/124 du 10 mars 2006 et décret n° 2005-300 du 31 mars 2005.

(2) Voir le décret relatif aux COREVIH n° 2005-1421 du 15 novembre 2005.

(3) La catégorie 2 représente tous les professionnels de santé : réseaux, techniciens d'études cliniques, diététiciens, psychologues, assistantes sociales, éducateurs, etc.

besoins, et pour améliorer la politique de soutien social, de dépistage et de prévention. Du fait de leur expérience et de leurs compétences complémentaires de celles des professionnels de santé, les représentants des associations de patients participeront à l'ensemble des travaux de la coordination.

Toutefois, la présence de représentants de malades et d'usagers pose plusieurs questions. Si les associations sont conduites à déployer des dispositifs spécifiques pour faire face à ces nouvelles tâches, cela ne se fera pas sans une reconnaissance de cette mission par l'ensemble des acteurs des COREVIH et sans la mise à disposition de moyens dédiés.

Les COREVIH instaurent de fait une proximité entre les acteurs de la prise en charge des malades et de la lutte contre le Sida. Cette proximité devrait favoriser le dialogue entre patients et soignants, et entre soignants, sur les difficultés rencontrées par les personnes séropositives relatives aux soins dispensés en établissement de santé ou en ville.

RÉSEAUX ET MÉDECINS DE VILLE

Pourquoi les réseaux ?

Les réseaux sont une réponse transversale organisant les acteurs et l'offre de soins, pour l'ensemble des personnes concernées par une pathologie et tout particulièrement pour les personnes en situation de vulnérabilité (en raison de leur situation sociale ou administrative ou de l'évolution de leur pathologie), de retard à l'accès à la prévention et aux soins, et de discrimination. Les professionnels et les autres acteurs y construisent des pratiques sanitaires et sociales coopératives entre les secteurs intra- et extrahospitaliers. Les réseaux offrent une approche globale intégrant le contexte biomédical, mais aussi psychologique et personnel, en décloisonnant le sanitaire et le social. Ils sont un mode d'organisation des relations entre intervenants/opérateurs, décideurs institutionnels (financeurs/politiques) et usagers/malades/citoyens et sont :

- opérateurs en santé (soins, prévention, promotion de la santé, information des usagers, santé publique de proximité, santé communautaire...) ;
- coordonnateurs et organisateurs (ils structurent les acteurs et les actions, facilitent la circulation de l'information...) ;
- garants de la démarche qualité (formation, accompagnement des acteurs, analyse et évaluation des pratiques, évaluation...).

Quelle évolution pour les réseaux aujourd'hui ?

Les réseaux VIH et d'accès aux soins ont été les promoteurs de ce mode de prise en charge multidisciplinaire ville-hôpital, mais n'en sont plus aujourd'hui les principaux acteurs. La lourdeur de l'investissement en formation imposé par le VIH et l'absence ou la difficulté d'une réelle collaboration avec certains services hospitaliers, d'une part, et la multiplication des réseaux, d'autre part, ont fait considérer aux professionnels de ville que le VIH n'était plus leur priorité. Certains réseaux VIH ont donc disparu ou ne se sont insuffisamment adaptés à l'évolution de l'épidémie ou n'ont pas procédé aux mutations permises par le dispositif légal. Les réseaux restent pourtant indispensables pour optimiser la prise en charge de patients porteurs de pathologies lourdes et souvent en situation de précarité.

L'évolution des besoins des personnes séropositives, dans le contexte de traitements au long cours, justifie le développement de la prise en charge pluridisciplinaire à proximité de leur lieu de vie et en relation avec l'hôpital.

Les contacts entre généralistes et spécialistes hospitaliers doivent être étroits (notamment lors du diagnostic de l'infection par le VIH, de la première mise sous traitement, en cas de complications, de difficultés d'observance, de discussions de changements de tra-

tements...). Sous ces conditions, un suivi alterné, médecin généraliste et médecin hospitalier pourra être développé pour les patients stabilisés. Des consultations régulières en médecine de ville peuvent être proposées au patient, même si celui-ci doit conserver la possibilité de choisir son mode de suivi et d'en changer s'il le souhaite, dès lors que son médecin généraliste a reçu les éléments de formation et d'information nécessaires, et sous les réserves développées dans le chapitre 5.

Dans la mesure où les réseaux exclusivement VIH offrent aujourd'hui peu d'attrait pour de nombreux médecins de ville, d'autres solutions peuvent être envisagées. Ainsi les réseaux plurithématiques (plusieurs domaines sanitaires d'intervention plutôt qu'un seul) permettent-ils aux professionnels de ne pas se disperser entre des réseaux multiples. L'intégration de la prise en charge du VIH dans une approche élargie, par exemple « viroses chroniques » (VIH, VHB, VHC) ou « vulnérabilité et accès aux soins », permet à des professionnels de ville dont la file active VIH est faible d'intégrer néanmoins les réseaux. Les prestations spécifiques aux réseaux VIH ou « viroses chroniques » doivent être définies (et leur financement prévu) dans le cadre de conventions avec l'URCAM et l'ARH : prestations techniques, psychologiques, nutritionnelles ou sociales.

Dans le cadre de la loi du 4 mars 2002, les réseaux doivent garantir la participation des usagers et des associations qui les représentent, en les associant à l'organisation, au fonctionnement et à l'évaluation. Par ailleurs, la loi de financement de la Sécurité sociale a instauré en 2002 la dotation régionale de développement des réseaux (DRDR) pour les financer. Elle devrait remplacer à terme les autres modes de financement.

Réseaux et COREVIH

Les missions de coordination du soin, du dépistage, de la prévention, de la formation et de la recherche, confiées aux COREVIH, sont cohérentes avec celles des réseaux, chargés de leur mise en œuvre au niveau des acteurs de proximité. Dans le domaine de la recherche (épidémiologie, recherche/action, essais cliniques), la participation des réseaux à la définition des problématiques de recherche et à leur mise en œuvre permet que les thèmes retenus soient proches des problèmes effectifs des patients et que les réponses apportées soient issues d'analyses effectuées dans le cadre de la « vie réelle »,

Les représentants des réseaux sont statutairement présents au sein des COREVIH dans la deuxième catégorie d'acteurs, « représentants des professionnels de santé et de l'action sociale ». Tous les réseaux VIH doivent se porter volontaires pour participer à leur COREVIH, en proposant si possible une liste commune de représentants.

Chaque COREVIH doit :

- recenser les réseaux VIH existant ou ayant existé sur son territoire ;
- cartographier les territoires où les réseaux sont insuffisamment développés ;
- en l'absence de réseau VIH dans une zone de forte prévalence du VIH, faire le nécessaire pour aider à sa création (mobilisation des acteurs, formation, aide à la structuration associative, aide au dépôt de dossiers de financement).

ASPECTS SOCIO-JURIDIQUES

Migrants/étrangers

L'accès aux droits sociaux des personnes de nationalité étrangère est subordonné à des conditions de séjour en France (*voir Chapitre 5*). À ces restrictions légales s'ajoutent d'autres obstacles : complexité des droits des étrangers, méconnaissance de ces droits par les professionnels et par les intéressés eux-mêmes, pratiques restrictives non réglementaires de certaines administrations, délais d'obtention des prises en charge par l'Assurance maladie

non adaptés aux situations médicales graves urgentes (admission immédiate pour la CMU complémentaire, AME prioritaire...), difficultés de communication linguistique, rupture de confidentialité. Ainsi de nombreux étrangers en situation précaire restent-ils exclus de leurs droits avec, pour conséquences, un retard au recours aux soins.

Les PASS de l'hôpital public, destinées à délivrer gratuitement tous les soins nécessaires aux personnes démunies et dépourvues de protection maladie, restent un recours pour ces personnes, mais sont peu utilisées. Les permanences de soins des associations humanitaires permettent souvent le premier recours aux soins à partir duquel peut se faire l'orientation vers le dispositif de droit commun.

Les étrangers sans titre de séjour, résidant en France depuis au moins un an, atteints d'une affection grave qui ne peut être soignée dans le pays d'origine, peuvent obtenir une dérogation pour être soignés en France et obtenir une prolongation de leur autorisation de séjour. Les certificats médicaux demandés par la préfecture doivent être remplis par des praticiens hospitaliers ou des médecins agréés.

Les réponses données aux demandes ont pu faire l'objet d'avis discordants selon les départements, en raison de divergences d'appréciation quant à la possibilité d'accès effectif à la prise en charge médicale nécessaire dans les pays d'origine. Aussi le Directeur général de la santé a-t-il précisé⁽¹⁾ le cadre de l'application de l'article L. 313-11, 11°, du Code de l'entrée et du séjour des étrangers et du droit d'asile. Il a rappelé que :

– « 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 » ;

– la situation des personnes séropositives asymptomatiques ne justifiant pas une mise sous traitement immédiate est équivalente, « 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 ».

Il a rappelé que « l'avis concernant ces dossiers devra être émis dans les délais les plus rapides possibles afin d'éviter que des délais d'instruction trop longs ne compromettent la prise en charge globale, sociale et médicale, indispensable au suivi des personnes séropositives pour le VIH ».

Guide du Comité médical pour les exilés (COMÈDE) : www.leguideducomede.org

Ce guide est disponible gratuitement auprès du service de diffusion de l'Inpes (sur simple commande écrite par fax : 01 49 33 23 91, ou par courrier : Inpes, service diffusion, 42, boulevard de la Libération, 93203 Saint-Denis cedex).

Aménagements et suspension de peine pour raisons de santé

La loi du 18 janvier 1994 régit l'organisation des soins en milieu carcéral. Elle prévoit le transfert de la prise en charge sanitaire des détenus des services publics pénitentiaires vers les services publics hospitaliers. L'objectif initial de cette réforme était d'assurer aux personnes incarcérées une qualité et une continuité de soins équivalentes à celles offertes à l'ensemble de la population. La création d'unités de consultation et de soins ambulatoires (UCSA) intervenant en prison et rattachées à un hôpital public, indépendantes de l'administration pénitentiaire, a été l'une des principales mesures de cette réforme.

(1) Circulaire DGS/SD6A/2005/443 du 30 septembre 2005.

Néanmoins, les intervenants en milieu de détention et l'Observatoire international des prisons constatent régulièrement des ruptures dans la continuité des soins pour les personnes entrant et sortant de détention. Pourtant, un certain nombre de dispositions législatives (non spécifiques de l'infection par le VIH) existent pour permettre à des personnes détenues de bénéficier d'aménagements de peine et de suspension fondés sur des raisons relatives à la santé. Différents dispositifs existent :

– la permission de sortir. Elle réduit les problèmes liés à l'extraction, tant pour les patients (menottage) que pour l'organisation des services (présence d'une escorte). Elle facilite ainsi l'accès à des consultations spécialisées ou une hospitalisation de jour pour une synthèse annuelle avec un médecin hospitalier référent ou des examens liés à la prise en charge des effets indésirables des traitements ;

– la libération conditionnelle ou la procédure rapide d'aménagement de fin de peine, qui permettent d'anticiper la sortie d'un patient afin d'organiser la continuité des soins (orientation vers des structures adaptées) ou la mise en place d'un projet de soins. Dans le cadre de la prise en charge d'un échec thérapeutique, cela permet notamment d'organiser l'entrée d'un patient dans un essai thérapeutique de nouvelles molécules ou l'accès à certains traitements difficilement disponibles en prison pour des raisons de sécurité, comme l'enfuvirtide (usage de seringues) ;

– enfin, la suspension de peine pour raison médicale⁽¹⁾, qui permet la sortie des patients atteints d'une pathologie lourde 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 ». Si l'établissement de l'engagement du pronostic vital ne suppose pas de connaissances spécifiques sur la pathologie du patient, l'incompatibilité durable de l'état de santé avec la détention pose plus de problèmes devant les nombreuses complications et co-morbidité observées au cours de l'infection par le VIH.

D'autres critères entrent en compte dans la décision d'octroi de ces dispositions : la capacité d'insertion des détenus, l'existence d'un entourage stable ou l'accès au logement. Le manque de structures d'aval susceptibles d'accueillir les personnes détenues potentiellement bénéficiaires de ces dispositions représente un frein supplémentaire à l'accessibilité de ces aménagements prévus par la loi.

Enfin, il s'avère que ces dispositifs sont méconnus par le personnel soignant exerçant dans les UCSA et par les détenus eux-mêmes. Au 31 décembre 2005, 420 demandes avaient été déposées et 220 acceptées.

Points forts sur le dépistage

- Le dépistage du VIH est un élément majeur de la stratégie de prévention ; il permet de délivrer directement des messages de prévention et d'orienter les personnes infectées par le VIH pour une prise en charge spécialisée. Sa promotion doit être améliorée.

Le groupe d'experts recommande :

- d'améliorer la connaissance sur les modalités des dépistages réalisés hors les CDAG et de proposer au Conseil national du Sida de mener une réflexion de fond sur l'offre de dépistage ;
- de confier une mission de dépistage aux médecins intervenant dans les permanences d'accès aux soins de santé (PASS) pour proposer systématiquement un bilan de santé aux migrants/étrangers en situation précaire, intégrant le dépistage du VIH ;
- d'être attentif aux bonnes pratiques de dépistage dans les établissements pénitentiaires et d'améliorer son accessibilité pour les détenus.

(1) Loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades.

Points forts sur la prévention et sur l'éducation pour la santé

- Malgré un début de reconnaissance de l'éducation thérapeutique dans le cadre des hospitalisations de jour ou classiques, son organisation reste insuffisante et complexe au sein des établissements de santé, et nécessite des moyens supplémentaires, en particulier pour l'ambulatoire.

Le groupe d'experts recommande :

- la mise en place de séances d'éducation thérapeutique et des consultations de prévention au sein des établissements de santé concernés par le suivi de personnes infectées par le VIH ;
- aux COREVIH, d'appuyer ce nouveau mode d'organisation auprès des ARH, des DDASS, des directeurs d'établissement et des chefs de services concernés par la prise en charge des personnes infectées par le VIH ; d'utiliser les différents dispositifs de santé publique (PRSP, SREPS, SROS, réseaux de santé...) pour contribuer au financement de ces activités ;
- de proposer une formation à l'éducation thérapeutique aux professionnels souhaitant s'inscrire dans ce type d'activité ;
- de porter une attention permanente à la politique de prévention et de soins en milieu pénitentiaire

Sur la nouvelle gouvernance

Le groupe d'experts recommande la constitution de deux groupes de travail :

- le premier sur la T2A afin de s'assurer de la pertinence des calculs de coût des GHS dans le domaine de l'infection par le VIH/Sida et de faire reconnaître les spécificités des actes dans le cadre de la CCAM clinique ;
- le second sur les moyens nécessaires au fonctionnement des CDAG et des COREVIH, en essayant de déterminer des indicateurs d'activités.

Sur les soins de suite et de réadaptation

Le groupe d'experts recommande :

- que soient identifiés les services de suite de soins spécialisés qui acceptent des patients jeunes infectés par le VIH et atteints de pathologies lourdes ;
- qu'une analyse des besoins soit réalisée par région, en tenant compte du profil de l'épidémie et que ce sujet soit inscrit dans le schéma régional d'organisation des soins (SROS) ;
- qu'un travail soit mené sur la valorisation de l'activité en SSR ;
- qu'une réflexion soit engagée sur les filières d'aval de soins de suite ;
- que les COREVIH suscitent des partenariats avec les établissements médicosociaux et les services de maintien à domicile des territoires environnants.

Sur les COREVIH

Le groupe d'experts recommande que les COREVIH contribuent :

- à harmoniser l'offre de soins entre les établissements de santé et la ville ;
- à la création de réseaux mobilisant l'ensemble des acteurs concernés, y compris les associations de malades et les usagers du système de santé ;
- à la formation des praticiens libéraux sur la prise en charge des patients infectés par le VIH ;
- à la mise en œuvre de travaux de recherche ou de recherche/action avec les praticiens de ville.

Sur les aspects socio-juridiques

Le groupe d'experts recommande :

- pour les migrants/étrangers :
 - de mieux faire connaître le dispositif PASS afin de favoriser l'accès aux soins, la réalisation de bilans de santé comportant le dépistage du VIH, l'obtention d'une couverture maladie ;
 - de diffuser largement le guide de prise en charge médico-psycho-sociale pour les migrants et étrangers en situation précaire, afin de faire connaître le droit et les lieux de prise en charge ;
 - que soient respectées les dispositions législatives et réglementaires relatives aux étrangers malades. La formation des professionnels des services sociaux et administratifs de l'Assurance maladie devrait être envisagée ;
- pour les détenus :
 - d'informer les soignants intervenant en milieu pénitentiaire sur les dispositifs législatifs relatifs à la prise en charge sanitaire des personnes en milieu carcéral en vue d'une meilleure application de la loi pour les aménagements et suspensions de peine ;
 - d'améliorer l'information des détenus sur les dispositifs d'aménagements et de suspension de peine pour raisons médicales ;
 - de mener une réflexion sur les expertises médicales dans le cadre des dispositifs d'aménagement et de suspension de peine ;
 - de favoriser la création de places pour personnes séropositives sortant de prison dans les structures médico-sociales ;
 - de saisir le Conseil national du Sida pour faire un état des lieux des questions relatives au dépistage et à la prise en charge des personnes infectées par le VIH en prison.

BIBLIOGRAPHIE

1. BOURDILLON F. Infection par le VIH et Sida. In : F Bourdillon, G Brücker, D Tabuteau. Traité de santé publique. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2004 : 257-267.
2. CONSEIL NATIONAL DU SIDA. Communiqué de presse du 25 décembre 2000. Le Relapse. Recommandations pour une meilleure application de la politique publique de prévention de l'infection à VIH, avis du 17 novembre 2005.
3. DESENCLOS JC, BERTHELOT Ph, DABERNAT H et al. La session « Actualité en veille sanitaire ». Journée nationale d'infectiologie, Grenoble, 2002.
4. CAZEIN F, LOT F, PILLONEL J et al. avec la collaboration du Centre national de référence pour le VIH. Surveillance de l'infection à VIH et du Sida en France. Situation au 31 mars 2004. InVS, avril 2005.
5. DELFRAISY JF. L'éducation pour la santé, le suivi et la prévention pour les personnes infectées par le VIH sont des enjeux majeurs (Annexe du chapitre « Suivi d'un patient sous traitement antirétroviral »). In : Rapport 2004. Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Paris, FlammarionMédecine-Sciences, 2002 : 76-77.
6. TOURETTE-TURGIS C, RÉBILLON M. Projet pilote de mise en place d'un programme d'information et d'accompagnement sur la prévention en direction des personnes séropositives. Expérimentation dans deux services de soin : hôpital européen Georges-Pompidou et hôpital Saint-Antoine. Rapport final à la Direction générale de la santé, 2006 (en cours de rédaction).
7. WORLD HEALTH ORGANIZATION, RHR. Sexual health : a new focus for WHO. Progress in Reproductive Health Research, 2004, 64 : 1.
8. SHILTZ MA. Séropositivité, sexualité et risques. In : Séropositivité, vie sexuelle et risque de transmission du VIH. Paris, ANRS, collection « Sciences sociales et Sida », 1999 : 13-29.
9. CREPAZ N, MARKS G. Towards an understanding of sexual risk behavior in people living with HIV : a review of social, psychological, and medical findings. AIDS, 2002, 16 : 135-149.
10. GERHART C, TOURETTE-TURGIS C, RÉBILLON M. Les besoins en prévention des personnes séropositives : on en sait assez pour agir ! In : Le Sida 20 ans après. Actualité et dossier en santé publique (ADSP), 2002, 40 : 35-36.
11. HUGONNET S, MOSHA F, TODD J et al. Incidences de l'infection par le HIV dans des associations sexuelles stables : une étude de cohorte de 1 802 couples dans la région de Mwanza, Tanzanie. J AIDS, 2002, 30 : 73-80.
12. TOURETTE-TURGIS C, RÉBILLON M. Un nouvel enjeu dans le suivi de soin : les besoins spécifiques en prévention des personnes en traitement. In : Mettre en place une consultation d'observance aux traitements contre le VIH/Sida. De la théorie à la pratique. Paris, Comment Dire, 2002 : 123-144.
13. TROUSSIER T. Prévention primaire du VIH liée à la sexualité. In : VIH 2004, Paris, Doin, 2003, 48 : 575-588.
14. BUCHACZ K, VAN DER STRATEN A, SAUL J et al. Sociodemographic, behavioral, and clinical correlates of inconsistent condom use in HIV-serodiscordant heterosexual couples, J Acquir Immune Defic Syndr, 2001, 28 : 289-297.
15. ADAM P. Baromètre gay 2000. Résultats d'un premier sondage auprès des clients des établissements gays parisiens. BEH, 2002, 18 : 77-79.
16. ADAM P, HAUET E, CARON C. Recrudescence des prises de risque et des MST parmi les gais. Résultats préliminaires de l'enquête Presse Gay 2000. Rapport mai 2001, InVS, 2001. InVS, ANRS, Enquête Presse Gay 2000, 2002 et 2004 et Baromètre gay 2002.
17. DESENCLOS JC, BERTHELOT Ph, Dabernat H et al. La session « Actualité en veille sanitaire », Journée nationale d'infectiologie, Grenoble, 2002.
18. LALLEMAND F, SALHI Y, LINARD F et al. Sexual dysfunction in 156 ambulatory HIV-infected men receiving highly active antiretroviral therapy combinations with and without protease inhibitors. J Acquir Immune Defic Syndr, 2002, 30 : 187-190.
19. LERT F, OBADIA Y et l'équipe de l'enquête VESPA. Comment vit-on en France avec le VIH/Sida ? Population & Sociétés, novembre 2004, 406.
20. FLORENCE E, SCHROOTEN W, DREEZEN C et al. Eurosupport Group. Prevalence and factors associated with sexual dysfunction among HIV-positive women in Europe. AIDS Care, 2004, 16 : 550-557.
21. KEEGAN A, LAMBERT S, PETRK J. Sex and Relationships for HIV-Positive Women Since HAART : a qualitative study. AIDS Patient Care STDS, 2005, 19 : 645-654.

ANNEXE. LES MODALITÉS DE TARIFICATION DES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ ONT ÉTÉ PROFONDÉMENT MODIFIÉES DEPUIS 2004

Depuis la mise en œuvre de la T2A (tarification à l'activité) en médecine-chirurgie-obstétrique (secteur MCO), les modalités d'allocation de ressources entre les établissements de santé publics, participant au service public hospitalier et privé se sont fortement rapprochées. Elles se fondent sur plusieurs grandes catégories de paiement : le paiement au séjour (GHS et certaines autres prestations de soins), le financement de produits de santé en sus, l'attribution de forfaits annuels, les missions d'intérêt général (MIG) et l'aide à la contractualisation (AC).

Aussi, en pratique, un établissement reçoit-il une dotation composée d'une part variable, tarifée à l'activité, et des parts fixes, notamment par l'enveloppe MIGAC (mission d'intérêt général et d'aide à la contractualisation). Cependant, au niveau de l'établissement, ces enveloppes ne sont pas « fléchées », et il relève de la responsabilité du directeur de gérer l'ensemble des montants.

Notons que les activités de psychiatrie et de SSR (soins de suite et réadaptation) restent pour le moment financées selon les modalités préexistantes, sous dotation globale ou sous objectif quantifié national, ce qui engendre pour le SSR un risque d'inadéquation de dotations liées au coût des traitements.

Paiement au séjour via les GHS

Les établissements perçoivent de l'Assurance maladie, sur décision de l'ARH (Agence régionale de l'hospitalisation), une dotation fondée sur leur activité réelle en fonction de la nature des actes réalisés, de leur poids et de leur volume.

L'analyse des informations médico-économiques fournies par le PMSI permet d'affecter le séjour en question au sein d'un groupe homogène de malades (GHM). Chaque GHM se voit ensuite affecter un tarif opposable à l'Assurance maladie obligatoire (le GHS, pour groupe homogène de séjours). Ces tarifs d'échelle nationale des coûts sont nationaux, calculés à partir d'un échantillon représentatif d'hôpitaux et de cliniques et publiés par arrêtés annuels du ministre en charge de la Santé. Ce tarif prend en compte l'ensemble des dépenses afférentes à la prise en charge d'un malade : salaires des personnels, produits de santé, logistique, maintenance, amortissement, frais de structures... La construction de ces échelles tarifaires répond cependant à une règle liée aux écarts de modes de financement prévalent au modèle T2A : dans l'attente d'une totale convergence public/privé, la structure de la table des GHS est commune pour les deux secteurs d'hospitalisation, mais les tarifs sont différents.

Les GHS sont fondés sur des traitements statistiques qui conduisent à une valorisation à la moyenne. Certains paiements complémentaires sont alors associés aux GHS pour opérer certaines modulations, le paiement de journées supplémentaires (au-delà d'un seuil mesurant un écart important par rapport à la durée moyenne de séjour), afin de prendre en compte le surplus de charge lié aux séjours particulièrement longs et le paiement à la journée des passages au sein d'unités très spécialisées (réanimation, soins intensifs, surveillance continue ou néonatalogie).

De plus, quelques autres prestations viennent compléter les paiements au GHS. Il s'agit des forfaits de séances (dialyse, IVG), les passages aux urgences non suivis d'hospitalisation et les prestations d'HAD.

Les médicaments ont vocation à être inclus dans les GHS. Toutefois, certains médicaments onéreux ou dispositifs médicaux implantables engendrent trop de perturbations en termes de mesure de la prise en charge au sein de certains GHM (circulaire DHOS/DSS n° 2005-119 du 1^{er} mars 2005 relative à la campagne tarifaire 2005 des établissements de

santé antérieurement financés par dotation globale. Annexe V : liste des médicaments financés en sus des tarifs). Ces produits sont alors pris en charge en sus du GHS, moyennant le fait d'être inscrits sur une liste arrêtée par le ministre en charge de la Santé. Des engagements en termes de respect des règles de bon usage sont également prévus pour réguler les financements au vu de la qualité de la prise en charge et de la pertinence de la prescription. Aucun des médicaments de l'infection par le VIH ne fait partie de cette liste.

Pour les séjours en hospitalisation complète, la durée de séjour doit se situer entre une borne basse et une borne haute qui varie pour chaque GHS. Les hospitalisations de jour relèvent d'une « catégorie majeure de diagnostic » spécifique (la CMD 24 relative aux séjours de 12 à 48 heures) et de GHM spécifiques. La dotation est fondée sur les GHM et calculée pour chaque GHS.

Les consultations externes ne sont pas valorisées dans la T2A. Il est prévu que les consultations soient remboursées en fonction de la classification commune des actes médicaux (CCAM) dont la partie « CCAM clinique » est en cours d'élaboration sous la responsabilité de la Caisse nationale d'Assurance maladie (CNAM).

Missions d'intérêt général

Les établissements de santé MCO peuvent bénéficier de financements au titre de la prise en charge de missions dites d'« intérêt général » (MIG). Ces missions sont clairement identifiées sur une liste publiée par arrêté du ministre en charge de la Santé (arrêté du 12 avril 2005 pris pour l'application de l'article D. 162-8 du Code de la sécurité sociale), et les coûts induits par chacune d'entre elles sont éclairés par les retraitements au niveau national de la comptabilité analytique des établissements concernés.

Ces missions présentent une double caractéristique : elles sont difficilement identifiables au regard d'un séjour en particulier et doivent perdurer, quel que soit le niveau d'activité effectif. Figurent notamment au titre de ces missions l'enseignement, la recherche et l'innovation au sein d'une sous-enveloppe spécifique intitulée MERRI, les SAMU et les SMUR, les centres de référence, les équipes mobiles (gériatrie, soins palliatifs, douleur...), les actions de prise en charge de patientèles spécifiques (détenus par exemple), les COREVIH et les CDAG hospitalières. Le montant est alloué par le directeur de l'ARH à chaque établissement en fonction d'indicateurs à l'origine de ses MIG. L'enveloppe MIG est un budget global et les différentes thématiques s'y retrouvent en compétition.

Aide à la contractualisation

En compléments des financements MIG (et avec lesquels elle forme le sous-objectif budgétaire MIGAC), une enveloppe dite AC (aide à la contractualisation) est mise à la disposition des ARH. Elle est prévue pour accompagner les contrats pluri-annuels d'objectifs et de moyens que doit signer chaque établissement avec le directeur de l'ARH (la DHOS pour l'AP-HP) et pour faciliter la mise en œuvre des priorités de santé publique inscrites au sein des plans et programmes nationaux en fonction des orientations fixées notamment dans le PRSP et le SROS. À titre d'exemple, pourraient être proposés le renforcement d'une CDAG (projet d'actions « hors les murs »...) ou l'amélioration de la prise en charge de la précarité. Il s'agit d'une enveloppe à montant limité dont l'utilisation est pour une majeure partie fixée par la DHOS (pour 2006, les plans nationaux sont le cancer, la périnatalité, la santé mentale...).

Annexe 1

Méthodologie de la rédaction du présent rapport

La composition du groupe d'experts chargé d'établir les recommandations sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, sous la direction du Pr Patrick Yeni et sous l'égide de la Direction générale de la santé, est définie par arrêté (à paraître).

• Le groupe d'experts s'est réuni de janvier 2006 à juin 2006 en séances plénières, d'une part, et sous forme de sous-groupes thématiques, d'autre part. Les séances plénières (5 réunions + 2 séminaires + 5 journées pour le groupe de relecture) se sont déroulées au siège de l'ANRS ou au ministère de la Santé.

Le plan, la méthodologie et le calendrier prévisionnel de travail du présent rapport ont été définis au cours de la première séance plénière.

La réactualisation d'un chapitre est travaillée en sous-groupe puis, après diffusion à tous les experts, est discutée en séances plénières. Plusieurs séances plénières et réunions de travail par chapitre sont nécessaires pour aboutir aux recommandations finales.

L'argumentaire et le rationnel des recommandations sont tirés de l'analyse de la littérature et des résultats des essais cliniques, que ceux-ci soient publiés ou qu'ils aient été communiqués sous forme d'affiche ou de communication orale au cours de grands congrès internationaux.

Les recommandations sont assorties de gradations (A à C) et de niveaux de preuve (I à III) (voir p. 4).

• La publication du présent ouvrage est assurée gracieusement par les éditions Flammarion. Cinq cent exemplaires sont remis au ministère de la Santé qui en assure la diffusion auprès de l'administration centrale, de l'ARH, des services déconcentrés (DRASS, DDASS) et de toute personne qui en fait la demande dans la limite des stocks disponibles.

Il est également consultable en ligne sur le site web du ministère de la Santé.

La diffusion du rapport est, par ailleurs, assurée par l'industrie pharmaceutique auprès des professionnels de santé et des associations concernées.

• Le financement de la logistique nécessaire à la rédaction du rapport 2006 a été assuré par la DGS et par l'ANRS. Aucune rémunération n'a été perçue par les experts, sous quelque forme que ce soit.

Annexe 2

Déclaration de conflits d'intérêt des membres du groupe d'experts

Pr P. YENI

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique : oui (GSK, Bristol-Myers-Squibb, Merck, Gilead, Tibotec, Boehringer-Ingelheim, Novartis).
- Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique : oui (GSK, Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers-Squibb).
- Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés : aucune.

Dr E. ARONICA

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique : non.
- Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique : non.
- Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés : aucune.

Pr S. BLANCHE

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique : non.
- Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique : oui (Boehringer-Ingelheim, Tibotec).
- Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés : aucune.

Dr F. BOURDILLON

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique : non.
- Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique : non.
- Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés : aucune.

Pr M. BOURLIÈRE

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique : oui (Roche, Schering-Plough, Gilead, MBS, Idenix).
- Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique : oui (Gilead, Valeante).
- Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés : aucune.

Pr F. BRUN-VÉZINET

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique : oui (Bayer, GSK, Roche, Abbott, Gilead, Tibotec, Bristol-Myers-Squibb).
- Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique : oui (Tibotec).
- Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés : aucune.

Dr K. CHEMLAL

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique : non.
- Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique : non.
- Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés : aucune.

Pr G. CHÈNE

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique : non.
- Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique : non.
- Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés : aucune.

Mme D. COSTAGLIOOLA

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique : non.
- Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique : oui (Abbott, GSK, Roche, Boehringer-Ingelheim).
- Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés : aucune.

Mr H. FISCHER

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique : non.
- Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique : non.
- Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés : aucune.

Dr C. GOUJARD

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique : non.
- Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique : non.
- Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés : aucune.

Pr B. HOEN

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique : oui (GSK, Roche, Tibotec).
- Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique : oui (Roche, Boehringer-Ingelheim).
- Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés : aucune.

Pr C. KATLAMA

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique : oui (Roche, Bristol-Myers-Squibb, Tibotec, Gilead, Boehringer-Ingelheim).
- Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique : oui (Tibotec, Boehringer-Ingelheim, Gilead).
- Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés : aucune.

Mme M. L'HÉNAFF

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique : non.
- Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique : non.
- Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés : aucune.

Pr S. MATHERON

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique : oui (Gilead, Abbott, Boehringer-Ingelheim).
- Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique : non.
- Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés : aucune.

Pr J.-M. MOLINA

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique : oui (Gilead, Pfizer, GSK, Abbott, Bristol-Myers-Squibb).
- Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique : oui (GSK, Bristol-Myers-Squibb, Tibotec, Abbott, Gilead, Pfizer).
- Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés : aucune.

Dr N. MORGENSZTEJN

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique : non.
- Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique : non.
- Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés : aucune.

Pr Ph. MORLAT

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique : oui (Vertex, Bristol-Myers-Squibb, Abbott).
- Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique : non.
- Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés : aucune.

Pr F. RAFFI

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique : oui (Abbott, Boehringer-Ingelheim, Gilead, GSK, Janssen, Pfizer, Roche).
- Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique : oui (Boehringer-Ingelheim, GSK, Pfizer).
- Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés : aucune.

Pr J. REYNES

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique : oui (Abbott, Bristol-Myers-Squibb, Boehringer-Ingelheim, Gilead, GSK, Roche).
- Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique : oui (Abbott, Boehringer-Ingelheim, Gilead, Roche).
- Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés : aucune.

Pr C. ROZIOUX

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique : non.
- Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique : non.
- Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés : aucune.

Pr W. ROZENBAUM

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique : oui (Abbott).
- Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique : oui (Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers-Squibb, Gilead).
- Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés : aucune.

Dr P. THIBAUT

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique : non.
- Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique : non.
- Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés : aucune.

Pr Y. YAZDANPANAH

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique national ou international d'un laboratoire pharmaceutique : oui (Roche, Abbott, Tibotec, Janssen-Cilag).
- Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique : oui (Tibotec, Janssen-Cilag).
- Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non cotés : aucune.

Index

- Accidents du travail, 315
Acidose lactique, 231
Adolescents, 123, 134
ALD, 65
Anguillulose, 253
Assistance médicale à la procréation, 109

Bartonellose, 264
Bisexuels, 60

Cancers, 242
Candida, 251
Castelman (maladie de), 267
CDAG (consultation de dépistage anonyme et gratuit), 318
Chlamydia, 261
CISIH (centre d'information et de soins de l'immunodéficience humaine), 329
Classification CDC en pédiatrie, 124, 148
CLIN (comité local de lutte contre les infections nosocomiales), 302
Clostridium difficile, 263
Complications, 214
 hépatiques, 233
 osseuses, 235
Contraception, 61
 d'urgence, 61
COREVIH (coordination régionale de lutte contre le VIH), 329
Cryptococcose, 250
Cryptosporidiose, 253
Cytomégalovirus, 248

Dépistage du VIH, 318
 chez la femme, 82

Éducation thérapeutique, 24
Enfants, 123
Exposition
 non professionnelle, 307
 professionnelle, 315

Femmes, 60

Grossesse, 88, 174

Herpes simplex, 254
Homosexuels, 60
Hypertension artérielle, 230
Hypertriglycéridémie, 221

Infections
 bactériennes, 261

digestives, 262
opportunistes, 242
sexuellement transmissibles, 259
Insuffisance rénale, 174
Interactions médicamenteuses, 175
Interruption volontaire de grossesse, 88
IRIS (syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire), 257
Isosporose, 253

Kaposi (maladie de), 267

Leishmaniose viscérale, 252
Leuco-encéphalite multifocale progressive, 255
Lipoatrophie, 214
Lipodystrophie, 214
Lipohypertrophie, 214
Lymphomes, 268

Métabolisme
 glucidique (anomalies du), 223
 lipidique (anomalies du), 219
Microsporidiose, 253
MIGAC (mission d'intérêt général et d'aide à la contractualisation), 318, 322
Migrants, 321
Mycobacterium avium, 247

Nicolas-Favre (maladie de), 261
Nocardiose, 264
Nouveau-nés, 123

Observance, 24, 39, 40, 62, 236
 chez l'enfant, 134

Papillomavirus humain, 60, 264
Parasitoses intestinales, 253
PASS (permanence d'accès aux soins de santé), 335
Pneumocystose, 242
Pneumonies bactériennes, 261
Primo-infection chez l'enfant, 125
Prisons, 321
Procréation et VIH, 82

Quotient inhibiteur, 174

Rhodococcus equi, 264
Risque cardiovasculaire, 229

Soins de suite, 328
Staphylococcus aureus, 263

Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire, 257	Troubles cognitifs, 256
métabolique, 226	Tuberculose, 244
Syphilis, 260	UCSA (unité de consultation et de soins ambulatoires), 321, 336
Tarification à l'unité, 326	Vaccinations, 67, 73, 205
Toxicité mitochondriale, 231	VHB, 185, 198
Toxoplasmose, 242	VHC, 175, 186
Traitemen	VHD, 185, 201
antirétroviral, 22	Virus varicelle-zona (VZV), 254
post-exposition, 302	

Composé par Nord Compo à Villeneuve-d'Ascq